

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-080119

(43)Date of publication of application : 26.03.1999

C07D207/16

(51)Int.Cl.

A61K 31/44

A61K 31/44

A61K 31/44

A61K 31/495

C07D207/34

C07D213/74

C07D241/04

C07D261/08

C07D295/12

C07D333/38

C07D401/12

C07D401/12

C07D405/12

C07D405/12

C07D405/12

C07D409/12

C07D409/14

C07D409/14

C07D413/12

C07D413/14

(21)Application number : 10-198203 (71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 14.07.1998 (72)Inventor : NARUTO SHUNJI

TONOHIRO TOSHIYUKI

SUGIMOTO MASAHIKO

IWATA NOBUYOSHI

(30)Priority

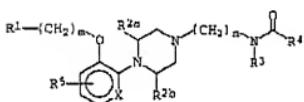
Priority number : 09189606 Priority date : 15.07.1997 Priority country : JP

(54) PIPERAZINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the

subject new compound having excellent



serotonin 1A receptor operating action and

serotonin 2 receptor antagonism, having

weak toxicity and useful as a treating and

preventing agent for psychoneurosis.

SOLUTION: This compound is represented

by the formula [R1 is a 6-14C aryl or a 5-6-membered saturated heterocycle;

R2a, R2b and R3 are each H or a 1-6C alkyl; R4 is a 6-14C aryl or a 5- or

6-membered saturated heterocycle; R5 is H, a halogen or a 1-6C alkyl; (m) is

1-3; (n) is 1-6; X is C or N], e.g.

N-(2-[4-(2-benzyloxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl}benzamide. The compound of

the formula is obtained by reacting, e. g. a carboxyl compound with an amino

compound in an inert solvent by an acid halide method or the like and reacting

the resultant compound with a compound of the formula R3a-Z (R3a is a 1-6C

alkyl; Z is a leaving group) in the presence of a base. The reaction temperature and the reaction time are preferably 0-50°C and 30 min-5 hr, respectively.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-80119

(43)公開日 平成11年(1999)3月26日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 07 D 207/16		C 07 D 207/16
A 61 K 31/44	AAE	A 61 K 31/44
	AAK	AAK
	AED	AED
31/495	AAN	31/495
		AAN
	審査請求 未請求 請求項の数25	O L (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-198203	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成10年(1998)7月14日	(72) 発明者	成戸 俊二 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平9-189606	(72) 発明者	殿広 利之 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平9(1997)7月15日	(72) 発明者	杉本 雅彦 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (JP)	(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名) 最終頁に続く

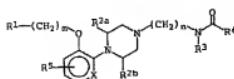
(54)【発明の名称】 ピペラジン誘導体

(57)【要約】

【課題】本発明は、優れた5-HT₁受容体拮抗作用及び5-HT_{1A}受容体作動作用を有し、医薬として有用であるピペラジン誘導体を提供する。

【解決手段】該ピペラジン誘導体は、一般式

【化1】



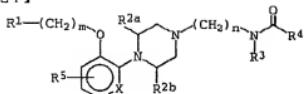
(I)

(R¹ : 置換可アリール基、置換可飽和複素環基、置換可芳香族複素環基；R^{2a} 及びR^{2b} : H、アルキル基；R³ : H、アルキル基；R⁴ : 置換可アリール基、置換可飽和複素環基、置換可芳香族複素環基；R⁵ : H、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルコキシカルボニル基；m : 1-3；n : 1-6；X : 炭素原子又は窒素原子を示す。) を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



(I)

式中、 R^1 は、 $C_6 - C_{11}$ アリール基、同一又は異なって下記置換基群 α より選択される置換基を1乃至3個有する $C_6 - C_{11}$ アリール基、5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群 α より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群 α より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を示し。

R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基を示し、 R^4 は、水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基を示し、 R^5 は、 $C_6 - C_{11}$ アリール基、同一又は異なって下記置換基群 β より選択される置換基を1乃至3個有する $C_6 - C_{11}$ アリール基、5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群 β より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群 β より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を示し。

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基を示し、 R^8 は、 $C_6 - C_{11}$ アリール基、同一又は異なって下記置換基群 β より選択される置換基を1乃至3個有する $C_6 - C_{11}$ アリール基、5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群 β より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を示し。

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基又は $C_2 - C_6$ アルコキカルボニル基を示し、 m は、1乃至3の整数を示し、 n は、1乃至6の整数を示し、 X は、炭素原子又は窒素原子を示し、置換基群 α は、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、水酸基又は保護された水酸基

を示し、

置換基群 β は、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基又は $C_1 - C_6$ アルコキシ基を示す。} を有するビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項2】請求項1に於て、 R^1 が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ビロリジニル基又は2-ビペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ビロリジニル基；ピロリ基、フルリ基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリ基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項3】請求項1に於て、 R^1 が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なる群より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリ基、フルリ基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ビロリ基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項4】請求項1に於て、 R^1 が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；2-フルリ基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビロリ基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ビロリ基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項5】請求項1に於て、 R^1 が、フェニル基；3-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基；2-フルリ基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基；或は、3-メトキシ-2-チエニル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項6】請求項1乃至5より選択される一の請求項に於て、 R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、水素原子

又はC₁—C₄アルキル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項7】 請求項1乃至5より選択される一の請求項に於て、R¹及びR²が、同一又は異なって、水素原子、メチル基又はエチル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項8】 請求項1乃至5より選択される一の請求項に於て、R¹及びR²が、水素原子であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項9】 請求項1乃至8より選択される一の請求項に於て、R³が、水素原子又はC₁—C₄アルキル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項10】 請求項1乃至8より選択される一の請求項に於て、R³が、水素原子、メチル基又はエチル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項11】 請求項1乃至8より選択される一の請求項に於て、R³が、水素原子であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項12】 請求項1乃至11より選択される一の請求項に於て、R⁴が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁—C₄アルキル及びC₁—C₄アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ビラゾリジニル基又は2-ビペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ビラゾリジニル基又は2-ビペリジル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、C₁—C₄アルキル及びC₁—C₄アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ビロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ビペリジル基、3-ビペリジル基又は4-ビペリジル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項13】 請求項1乃至11より選択される一の請求項に於て、R⁴が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁—C₄アルキル及びC₁—C₄アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ビロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ビペリジル基、3-ビペリジル基又は4-ビペリジル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項14】 請求項1乃至11より選択される一の請求項に於て、R⁴が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチラミド、

チル-2-ビロリル基又は3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項15】 請求項1乃至11より選択される一の請求項に於て、R⁴が、フェニル基；2-ビロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビペリジル基、3-ビペリジル基又は4-ビペリジル基；或は1-メチル-2-ビロリル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項16】 請求項1乃至15より選択される一の請求項に於て、R⁵が、水素原子、弗素原子、塩素原子、C₁—C₄アルキル基、C₁—C₄アルコキシ基又はC₂—C₄アルコキシカルボニル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項17】 請求項1乃至15より選択される一の請求項に於て、R⁵が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項18】 請求項1乃至15より選択される一の請求項に於て、R⁵が、水素原子、塩素原子、メチル基又はメトキシ基であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項19】 請求項1乃至15より選択される一の請求項に於て、R⁵が水素原子であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項20】 請求項1乃至19より選択される一の請求項に於て、mが、1であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項21】 請求項1乃至20より選択される一の請求項に於て、nが、2乃至4の整数であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項22】 請求項1乃至20より選択される一の請求項に於て、nが、4であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項23】 請求項1乃至22より選択される一の請求項に於て、Xが炭素原子であるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項24】 請求項1に於て、下記群より選択されるビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩：

N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド、
N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド、
1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチラミド、

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチラミド、
1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチラミド、

N-(2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド、

N-(3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロピル)ベンズアミド、

N-(4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド、

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド、

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド、

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド、

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミド、

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド、

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド、

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド、

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド、

チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド、及び

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシチオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド。

【請求項5】請求項1乃至24より選択される一の請求項に記載のビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れたセロトニン1A受容体(以下、5-HT_{1A}受容体と略す)作動作用並びにセロトニン2受容体(以下、5-HT₂受容体と略す)拮抗作用を併せ持ち、精神神経症状(例えば、痴呆症周辺症状、不安若しくは鬱症状、又は乗り物酔い)

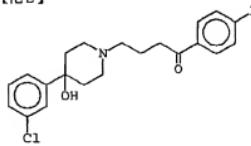
の治療剤又は予防剤として有用なビペラジン誘導体或はその薬理上許容される塩、及びそれらを含有する医薬に関する。

【0002】

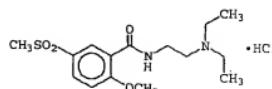
【従来の技術】老齢人口の増加に伴い、老人に特有な疾患とその治療方法が社会的な問題となっている。その中で、痴呆やアルツハイマー病のような知能に関する疾患は年齢が高くなるに比例して増加しており、患者の介護が大きな問題となっている。通常これらの患者は睡眠時間が不安定になると、自分のいる場所や状況が分からなくなり、徘徊、攻撃性、幻覚、妄想等が多くなり、介護をする人の負担になっている。これら痴呆症周辺症状の中で諸妄想は多くの患者に見られている。諸妄想は意識障害の一つで、外界印象の了解は障害されているながら、内的興奮によって活発な意識過程が行われ、客観的な運動性不安が見られる状態をいう。この状態では夢においてと同様に多くの表象の出現が容易で、それらは不規則無意味に融合し、また断ち切れる。感情に苦悶性のことが多いが、ときには爽快で離慮的である。思考、言語は支離滅裂、断片的で、妄覚とくに視覚性の錯覚が多い。運動性不安としては、寝ている布団をつかむとか、恐怖からのがれようとする動きとか、ある程度まとった動きを示すこともある。一般にその発現は徐々であるが、時に急激にくることもあり、数日から1~2週間続くことが多い。発病は夜間にのみに見られ、あるいは夜間に特に増悪することがしばしばであり、介護をする人の大きな負担となっている。諸妄想治療剤としては、現在、ドパミン2受容体拮抗作用を有する、塩酸チアブリド(tiapride hydrochloride)が臨床で用いられている。又、ハロペリドール(haloperidol)もドパミン2受容体拮抗作用を有することが知られている。

【0003】

【化2】



ハロペリドール (haloperidol)



塩酸チアブリド (tiapride hydrochloride)

【0004】また、痴呆症周辺症状には、「鬱症状」、「不安神経症」等の症状もあるが、同時にこれらの症状は痴呆症を伴わない場合も起こり得る。これらの諸症状に対する治療剤として、不安神経症にはベンゾジアゼピン系抗不安剤並びに5-HT_{1A}アゴニスト類が、また、抗鬱剤としてはモノアミン取り込み阻害剤並びに可逆的選択的モノアミン酸化酵素阻害剤が既にあるが、精神症状は複雑であるために必ずしも薬剤が充分であるとは言えない。さらに、痴呆症周辺症状には、幻覚、妄想等もあるが、これらに対する有効な治療剤は未だない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、新たな精神神経状態治療剤又は予防剤の開発を目指し、種々のビペラジン誘導体の合成とその薬理活性について、長年に亘り鋭意研究を行った結果、特異な構造を有するビペラジン誘導体が、5-HT_{1A}受容体拮抗作用（幻覚、錯覚、妄想、徘徊又は睡眠の覚醒リズム等の改善作用）及び5-HT_{1A}受容体作動作用（不安、恐怖又は鬱症状等の改善作用）を併せ持つ、痴呆症周辺症状の治療効果又は予防効果【鈍妄治療効果若しくは予防効果（特に治療効果）、鈍妄の周辺症状（例えば徘徊等）に対する治療効果若しくは予防効果（特に治療効果）又は幻覚若しくは妄想に対する治療効果若しくは予防効果（特に治療効果）】、不安若しくは鬱症状等に対する抗精神作用効果或は乗り物酔いの予防効果等の、精神神経症状の治療効果又は予防効果を有することを見いだし本発明を完成した。

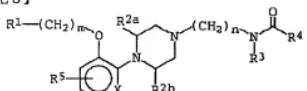
【0006】本発明は、優れた5-HT_{1A}受容体拮抗作用及び5-HT_{1A}受容体作動作用を併せ持つビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩、その製法並びにその合成に有用な中間体、及び精神神経状態の治療剤又は予防剤として有用な、前記ビペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する医薬を提供する。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明のビペラジン誘導体は、一般式（I）を有する。

【0008】

【化3】



(I)

【0009】上記式中、R¹は、C₁～C₄アリール基、同一又は異なって下記置換基群αより選択される置換基を1乃至3個有するC₁～C₄アリール基、5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、或は同一又は異なって下記置換基群βより選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を示し、R^{2a}及びR^{2b}は、水素原子又はC₁～C₄アルキル基を示し、R³は、水素原子又はC₁～C₄アルキル基、同一又は異なって下記置換基群βより選択される置換基を1乃至3個有するC₁～C₄アリール基、5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群βより選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）或は同一又は異なって下記置換基群βより選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を示し、R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基又はC₁～C₄アルコキシカルボニル基を示し、mは、1乃至6の整数を示し、nは、1乃至6の整数を示し、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、置換基群αは、ハロゲン原子、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、水酸基又は保護された水酸基を示し、置換基群βは、ハロゲン原子、C₁～C₄アルキル基又はC₁～C₄アルコキシ基を示す。

【0010】又、本発明の医薬の有効成分为、上記一般式（I）を有するビペラジン誘導体である。

【0011】上記一般式（I）に於て、R¹、置換基群α及び置換基群βの定義に於ける「ハロゲン原子」は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は汎素原子であり、好適には弗素原子又は塩素原子である。

【0012】上記に於て、R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、置換基群α及び置換基群βの定義に於ける「C₁～C₄アリール基」は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソブロピル基、ブチル基、イソブチル基、S-アブチル基、t-アブチル基、ベンチル基、イソベンチル基、2-メチルブチル基、ネオベンチル基、1-エチルブロピル基、ヘキシル基、4-メチルベンチル基、3-メチルベンチル基、2-メチルベンチル基、1-メチルベンチル基、3、3-ジメチルブチル基、2、2-ジメチルブチル基、1、1-ジメチルブチル基、1、2-ジメチルブチル基、1、3-ジメチルブチル基、2、2-ジメチルブチル基、1、3-ジメチルブチル基、2、3-ジメチ

40

50

チルブル基又は2-エチルブル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり得、好適にはC₁—C₆アルキル基であり、更に好適にはメチル基又はエチル基である。

【0013】上記に於て、R⁵、置換基群α及び置換基群βの定義に於ける「C₁—C₆アルコキシ基」は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ベンチルオキシ基、イソベンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオベンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルベンチルオキシ基、3-メチルベンチルオキシ基、2-メチルベンチルオキシ基、1-メチルベンチルオキシ基、3、3-ジメチルブトキシ基、2、2-ジメチルブトキシ基、1、1-ジメチルブトキシ基、1、2-ジメチルブトキシ基、1、3-ジメチルブトキシ基、2、3-ジメチルブトキシ基又は2-エチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり得、好適にはC₁—C₆アルコキシ基であり、更に好適にはメトキシ基又はエトキシ基である。

【0014】上記に於て、R⁶の定義に於ける「C₁—C₆アルコキシカルボニル基」は、前記「C₁—C₆アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンチルオキシカルボニル基、イソベンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、ネオベンチルオキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、4-メチルベンチルオキシカルボニル基、3-メチルベンチルオキシカルボニル基、2-メチルベンチルオキシカルボニル基、1、3-ジメチルブトキシカルボニル基、2、2-ジメチルブトキシカルボニル基、1、1-ジメチルブトキシカルボニル基、1、2-ジメチルブトキシカルボニル基、1、3-ジメチルブトキシカルボニル基、2、3-ジメチルブトキシカルボニル基又は2-エチルブトキシカルボニル基であり得、好適にはC₁—C₆アルコキシカルボニル基であり、更に好適にはメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である。

【0015】上記に於て、置換基群αの定義における「保護された水酸基」の保護基は、加水分解、加水分解、電気分解若しくは光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」を示す。斯かる「反応における保護基」は、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンタノイル、ビラロイル、バレリル、イソバレリ

ル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3、7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペントデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペントデカノイル、1-メチルペントデカノイル、1-3-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、1-3、1-3-ジメチルテトラデカノイル、1-5-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アリコソノイル若しくはヘナコソノイルのようなアルカノイル基、スクソノイル、グルタロイル若しくはアジボイルのようなカルボキシ化アルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル若しくはトリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルカノイル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシン低級アルカノイル基又は(E)-2-メチル-2-ブチノイルのような不飽和アルカノイル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、α-ナフトイル若しくはβ-ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル若しくは4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、2、4、6-トリメチルベンゾイル若しくは4-トオオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル若しくは4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル若しくは2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基又は4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；テトラヒドロビラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロビラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロビラン-4-イル、テトラヒドロオキオピラン-2-イル若しくは4-メトキシテトラヒドロオキオピラン-4-イルのような「テトラヒドロビラニル又はテトラヒドロオキオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル若しくはテトラヒドロオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラン基又はテトラヒドロオフラン-2-イル」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル若しくはトリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基又はジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソブロピルシリル若しくはフェニルジイソブロピルシリルのような1又は2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1、1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル若しく

はt-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル若しくはビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル若しくは1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基又は2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル等の「置換エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル若しくは9-アントラセンリメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基又は4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニル基等の「アリール基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル若しくはイソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル又は2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン若しくはトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル若しくはアリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；或は、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル若しくは4-ニトロベンジルオキシカルボニルのようないくつかの低級アルコキシ若しくはニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラカルオキシカルボニル基」であり得。一方、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」は、例えば、プロピオニルオキシメチル、ビラヨイルオキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、1-アセトキシエチルのようなアセチルオキシアルキル基；1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)ビラヨイル若しくは1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルのような1-(アルコキシカルボニルオキシ)アルキル基；フタリジル基；4-メチル-0-オキシジオキソレニルメチル、4-フェニル-0-オキシジオキソレニルメチル若しくはオキソジオキソレニルメチルのようなオキソジ

オキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」；上記「脂肪族アシル基」；上記「芳香族アシル基」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「檸檬酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモイル基；1又は2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基；であり得。好適には、アルカノイル基又は芳香族アシル基であり、特に好適にはアルカノイル基(特にビラヨイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル若しくはデカノイル基)である。尚、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるか否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定することができる。

【0016】上記に於て、R'及びR''の定義に於ける「C_n-C_mアリール基」は、例えば、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、フェナンスルニル基又はアントラセニル基のような炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり得。好適にはフェニル基又はナフチル基であり、更に好適にはフェニル基である。

【0017】上記に於て、R'の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群αより選択される置換基を1乃至3個有するC_n-C_mアリール基」は、例えば、2-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、5-ヨードフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-5-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-フルオロフェニル基、2, 3, 4-トリクロロフェニル基、2-トリル基、3-クメニル基、2, 3-キシリル基、2, 4, 6-メチル基、2-エチルフェニル基、4-ブロビュルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-オクタノイルオキシフェニル基、3-フルオロ-1-インデニル基、3-クロロ-1-インデニル基、4-ブロモ-1-インデニル基、5-ヨード-1-インデニル基、5, 6-ジフルオロ-1-インデニル基、5-クロロ-6-フルオロ-1-インデニル基、5, 6-ジクロロ-1-インデニル基、5, 6-ジブロモ-1-インデニル基、7-メチル-1-インデニル基、4-エチル-1-インデニル基、3-ブロビュル-1-インデニル基、5, 6-ジメチル-1-インデニル基、3, 5, 6-トリメチル-1-インデニル基、7-メチル-1-インデニル基、4-エトキシ-1-インデニル基、5-エトキシ-1-インデニル基、6-ヘキシルオキシ-1-インデニル基、4, 7-ジメトキシ-1-インデニル基、

6-ヒドロキシ-1-インデニル基、6-バレリオキシ-1-インデニル基、5-フルオロ-1-ナフチル基、6-クロロ-1-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、8-ヨード-2-ナフチル基、6、7-ジフルオロー-1-ナフチル基、5-クロロ-6-フルオロー-2-ナフチル基、6、7-ジクロロ-2-ナフチル基、6、7-ジプロモ-1-ナフチル基、4、6、7-トリフルオロー-2-ナフチル基、6、7-ジクロロ-4-フルオロー-1-ナフチル基、4、6、7-トリクロロ-2-ナフチル基、7-メチル-2-ナフチル基、8-エチル-2-ナフチル基、6-プロピル-2-ナフチル基、6、7-ジメチル-1-ナフチル基、6、7、8-トトリメチル-2-ナフチル基、5-メトキシ-2-ナフチル基、6-エトキシ-1-ナフチル基、7-ヘキシルオキシ-2-ナフチル基、6、7-ジメトキシ-1-ナフチル基、7-ヒドロキシ-1-ナフチル基、7-ベンゾイルオキシ-1-ナフチル基、3-ヘキシル-1-フェナントレン基又は9-ヘキシルオキシ-1-アントラゼニル基のよう、置換基群 α より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有する炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり得、好適には、沸素、塩素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキ、水酸基及びアルカノイドオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基であり、更に好適には、沸素、塩素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキ及び水酸基からなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基であり、特に好適には、沸素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基であり、最も好適には、3-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基である。

【0018】上記に於て、R'の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 β より選択される置換基を1乃至3個有するC₆-C₁₁アリール基」は、例えば、2-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、5-ヨードフェニル基、2、4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-5-フルオロフェニル基、2、4-ジフルオロフェニル基、3-メチルフェニル基、2、4-ジクロロフェニル基、3-メチルフェニル基、2、4-トリフルオロフェニル基、2、6-ジクロロ-4-フルオロフェニル基、2、3、4-トリクロロフェニル基、2-トリル基、3-クメニル基、2、3-キシリル基、2、4-メシチル基、2-エチルフェニル基、4-ブロピルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基、2、4-ジメトキシフェニル基、3-フルオロー-1-インデニル基、3-クロロ-1-インデニル基、4-ブロモ-1

-インデニル基、5-ヨード-1-インデニル基、5、6-ジフルオロー-1-インデニル基、5-クロロ-6-フルオロー-1-インデニル基、5、6-ジクロロ-1-インデニル基、7-メチル-1-インデニル基、4-エチル-1-インデニル基、3-ブロピル-1-インデニル基、5、6-ジメチル-1-インデニル基、3、5、6-トトリメチル-1-インデニル基、7-メトキシ-1-インデニル基、5-エトキシ-1-インデニル基、6-ヘキシルオキシ-1-インデニル基、4、7-ジメトキシ-1-インデニル基、5-フルオロー-1-ナフチル基、6-クロロ-1-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、8-ヨード-2-ナフチル基、6、7-ジフルオロー-1-ナフチル基、5-クロロ-6-フルオロー-2-ナフチル基、6、7-ジクロロ-2-ナフチル基、6、7-ジフルオロー-1-ナフチル基、6、7-トトリフルオロー-2-ナフチル基、4、6、7-トリクロロ-2-ナフチル基、7-メチル-2-ナフチル基、8-エチル-2-ナフチル基、6-ブロピル-2-ナフチル基、6、7-ジメチル-1-ナフチル基、5-メトキシ-2-ナフチル基、6-エトキシ-1-ナフチル基、7-ヘキシルオキシ-2-ナフチル基、6、7-ジメトキシ-1-ナフチル基、3-ヘキシル-1-フェナントレン基又は9-ヘキシルオキシ-1-アントラゼニル基のよう、置換基群 β より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有する炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり得、好適には、沸素、塩素、C₁-C₄アルキル及びC₁-C₄アルコキからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基であり、更に好適には、沸素、塩素、C₁-C₄アルキル及びC₁-C₄アルコキからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基であり、特に好適には、沸素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基である。

【0019】上記において、R'及びR¹の定義に於ける「5員乃至6員環の飽和複素環式（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）」は、例えば、2-ビロリジニル基、3-ビロリジニル基、2-イミダゾリジニル基、4-イミダゾリジニル基、3-ビラゾリジニル基、2-ビペリジル基、3-ビペリジル基、2-ビペラジニル基、3-モルホリニル基又は3-チオモルホニル基であり得、好適には、ビロリジニル基又はビペリジル基であり、特に好適には、2-ビロリジニル基又は2-ビペリジル基である。

【0020】上記に於て、R'の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 α より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の飽和複素環式（当該複素環は1

環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む。」)は、例えば、4-クロロ-2-ピロリジニル基、4-メチル-2-ピロリジニル基、2-メトキシ-3-ピロリジニル基、4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル基、4-ビパロイルオキシ-2-ピロリジニル基、4-フルオロー-2-イミダゾリジニル基、5-クロロー-2-イミダゾリジニル基、4-メチル-2-イミダゾリジニル基、4-メトキシ-2-イミダゾリジニル基、5-ヒドロキシ-2-イミダゾリジニル基、4-オクタノイルオキシ-2-イミダゾリジニル基、4-フルオロー-2-ピラゾリジニル基、3-クロロー-2-ピラゾリジニル基、4-メチル-2-ピラゾリジニル基、4-エチル-2-ピラゾリジニル基、4-メトキシ-2-ピラゾリジニル基、5-ヒドロキシ-2-ピラゾリジニル基、5-ノナノイルオキシ-2-ピラゾリジニル基、4-フルオロー-2-ビペリジル基、3、4-ジクロロ-2-ビペリジル基、4-プロモ-2-ビペリジル基、4-メチル-2-ビペリジル基、4-ブロボキシ-2-ビペリジル基、5-ヒドロキシ-2-ビペリジル基、5-デカノイルオキシ-2-ビペリジル基、5-フルオロー-2-ビペラジニル基、5-フルオロー-1-メチル-2-ビペラジニル基、1、5-ジメチル-2-ビペラジニル基、5-ヒドロキシ-1-メチル-2-ビペラジニル基、5-ビパロイルオキシ-1-メチル-2-ビペラジニル基、5-フルオロー-2-ビペラジニル基、5-フルオロー-2-ビペラジニル基、5-フルオロー-2-ビペラジニル基、4-メチル-3-モルホリニル基又は4-ヘキシリ-2-オモルホリニル基のうち、置換基群 α より同一又は異なるて選択される1乃至3個の置換基を有する5員乃至6員環の飽和複素環であり得、好適には、弗素、塩素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なるて選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリジニル基又はビペリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ及び水酸基からなる群より選択される一つの置換基を有する、ピロリジニル基又はビペリジル基である。

【0021】上記に於て、 R' の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 β より選択される置換基を 1 乃至 3 個有する 5 乃至 6 項環の酸和及不飽和環式（当該複数環は 1 又は 2 個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む。）」は、例えば、4-クロロ-2-ピロジニル基、4-メチル-2-ピロジニル基、2-メトキシ-3-ピロジニル基、4-フルオロ-2-イミダゾリジニル基、5-クロロ-2-イミダゾリジニル基、4-メチル-2-イミダゾリジニル基、4-フルオロ-2-ピロジニル基等である。

ル基、3-クロロ-2-ビラゾリジニル基、4-メチル-2-ビラゾリジニル基、4-エチル-2-ビラゾリジニル基、4-メトキシ-2-ビラゾリジニル基、4-フルオロ-2-ビペリジル基、3、4-ジクロロ-2-ビペリジル基、4-ブロモ-2-ビペリジル基、4-メチル-2-ビペリジル基、4-プロポキシ-2-ビペリジル基、5-フルオロ-2-ビペラジニル基、5-フルオロ-1-メチル-2-ビペラジニル基、1、5-ジメチル-2-ビペラジニル基、5-フルオロ-2-ビペラジニル基、5-フルオロ-2-ビペラジニル基、4-メチル-3-モルホニル基又は4-ヘキシル-2-オキモルホニル基のようないかで、置換基群Bより同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有する5員乃至6員環の飽和複素環基であり得、好適には、弗素、塩素、C₁-C₆アルキル及びC₁-C₆アルコキシンからなる群より同一又は異なるて選択される1又は2個の置換基を有する、ビロリジニル基又はビペリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、C₁-C₆アルキル及びC₁-C₆アルコキシンからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ビロリジニル基又は2-ビペリジル基である。

〔022〕上記に於て、 R' 及び R^4 の定義に於ける「5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）」は、例えば、2-ビロリ基、3-ビピロリ基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-イマイドリル基、3-ピラゾリル基、2-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、2-オキサゾリル基、3-イソキサゾリル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基、4-ビリジル基、2-ビラジニル基、2-ビリミジニル基又は3-ビリダジニル基であり得、 R' は好適には、ビロリ基、フリル基、チエニル基又はビリジル基であり、特に好適には、2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基である。他方、 R^4 は好適には、ビロリ基、チエニル基、イソキサゾリル基又はビリジル基であり、特に好適には、2-ビロリ基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基である。

【0023】上記に於て、 R' の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 a) より選択される置換基を 1 乃至 3 個有する 5 員乃至 6 員環の芳香族複素環基 (当該複素環は、同一又は異なって、1 は 2 個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む)」は、例えば、3-フルオロ-2-ビロリル基、4-クロロ-2-ビロリ基、5-ブロモ-2-ビロリル基、1-メチル-2-ビロリ基、3-メチル-2-ビロリル基、1-エチル-2-

2-ビロリル基、3、5-ジメチル-2-ビロリル基、4-メトキシ-2-ビロリル基、4-ヒドロキシ-2-ビロリル基、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ビロリル基、4-オクタノイルオキシ-2-ビロリル基、4-デカノイルオキシ-1-メチル-2-ビロリル基、2-フルオロ-3-ビロリル基、4-クロロ-3-ビロリル基、1-メチル-3-ビロリル基、1-エチル-3-ビロリル基、1、4-ジメチル-3-ビロリル基、4-メトキシ-3-ビロリル基、4-ヒドロキシ-3-ビロリル基、4-ヒドロキシ-1-メチル-3-ビロリル基、4-ベンゾイルオキシ-3-ビロリル基、4-(4-アニソイルオキシ)-1-メチル-3-ビロリル基、3-フルオロ-2-フリル基、4-クロロ-2-フリル基、5-ブロモ-2-フリル基、3-メチル-2-フリル基、4-メチル-2-フリル基、5-メチル-2-フリル基、3-メトキシ-2-フリル基、4-ヒドロキシ-2-フリル基、4-オクタノイルオキシ-2-フリル基、2-フルオロ-3-フリル基、4-クロロ-3-フリル基、5-ブロモ-3-フリル基、2-メチル-3-フリル基、2、4-ジメチル-3-フリル基、5-メトキシ-3-フリル基、4-ヒドロキシ-3-フリル基、4-ビパロイルオキシ-3-フリル基、3-フルオロ-2-チエニル基、4-クロロ-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、3-メトキシ-2-チエニル基、4-ヒドロキシ-2-チエニル基、4-バレリルオキシ-2-チエニル基、2-フルオロ-3-チエニル基、2、5-ジフルオロ-3-チエニル基、2-メチル-3-チエニル基、2-ヘキシルオキシ-3-チエニル基、4-ヒドロキシ-3-チエニル基、4-デカノイルオキシ-3-チエニル基、1-メチル-2-イミダゾリル基、1-エチル-2-イミダゾリル基、4-クロロ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1、4-ジメチル-2-イミダゾリル基、4-メトキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、4-ノナノイルオキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1-メチル-3-ビラゾリル基、1-エチル-3-ビラゾリル基、1-メチル-4-フルオロ-3-ビラゾリル基、1、4-ジメチル-3-ビラゾリル基、5-メトキシ-2-チアゾリル基、5-ヒドロキシ-2-チアゾリル基、5-フルオロアセチルオキシ-2-チアゾリル基、4-フルオロ-3-イソチアゾリル基、4-メチル-3-イソチアゾリル基、4-ヒドロキシ-3-イソチアゾリル基、4-ターシャリーフトキシカルボニルオキシ-3-イソチアゾリル基、4-クロロ-2-オキサゾリル基、5、6-ジメチル-2-オキサゾリル基、4-ヒドロキシ-2-オキサゾリル基、4-ヒドロキシ-2-オキサゾリル基、5、6-ジメチル-2-

基、4-ビパロイルオキシ-2-オキサゾリル基、4-プロモ-3-イソキサゾリル基、5-ブトキシ-3-イソキサゾリル基、4-ヒドロキシ-3-イソキサゾリル基、4-ビパロイルオキシメチルオキシ-3-イソキサゾリル基、3-フルオロ-2-ビリジル基、4-クロロ-2-ビリジル基、3、4-ジクロロ-2-ビリジル基、5-メチル-2-ビリジル基、5-メトキシ-2-ビリジル基、5-ヒドロキシ-2-ビリジル基、5-アセトキシ-2-ビリジル基、2-フルオロ-3-ビリジル基、4-クロロ-3-ビリジル基、5-ヨード-3-ビリジル基、2-メチル-3-ビリジル基、5-メチル-3-ビリジル基、5-ブトキシ-3-ビリジル基、5-ヒドロキシ-3-ビリジル基、5-デカノイルオキシ-3-ビリジル基、2-フルオロ-4-ビリジル基、3-メチル-4-ビリジル基、3、5-ジメチル-4-ビリジル基、2-ベンチルオキシ-4-ビリジル基、2-ヒドロキシ-4-ビリジル基、2-(4-トルイルオキシ)-4-ビリジル基、5-メチル-2-ビラジニル基、5-ヘキシル-2-ビラジニル基又は6-ヘキシルオキシ-3-ビラジニル基であり得、好適には、弗素、塩素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なるて選択される1又は2個の置換基を有する、ビロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はビリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ビロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基であり、特に好適には、3-メトキシ-2-チエニル基である。

【0024】上記に於て、R' の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 βより選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環又は又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）」は、例えば、3-フルオロ-2-ピロリル基、4-クロロ-2-ピロリル基、5-ブロモ-2-ピロリル基、1-メチル-2-ピロリル基、3-メチル-2-ピロリル基、1-エチル-2-ピロリル基、3、5-ジメチル-2-ピロリル基、4-メティキシ-2-ピロリル基、2-フルオロ-3-ピロリ基、4-クロロ-3-ピロリ基、1-メチル-3-ピロリ基、1-エチル-3-ピロリ基、1、4-ジメチル-3-ピロリ基、4-メティキシ-3-ピロリ基、3-フルオロ-2-フリル基、4-クロロ-2-フリル基、5-ブロモ-2-フリル基、3-メチル-2-フリル基、2-フルオロ-3-フリル基、4-クロロ-3-フリル基、5-ブロモ-3-フリル基、2-メチル-3-フリル基、50 2、4-ジメチル-3-フリル基、5-メティキシ-3-

フリル基、3-フルオロ-2-チエニル基、4-クロロ-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、3、5-ジメチル-2-チエニル基、3-メトキシ-2-チエニル基、2-フルオロ-3-チエニル基、2、5-ジフルオロ-3-チエニル基、2-メチル-3-チエニル基、2-ヘキシルオキシ-3-チエニル基、1-メチル-2-イミダゾリル基、1-エチル-2-イミダゾリル基、4-クロロ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1、4-ジメチル-2-イミダゾリル基、4-メトキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1-メチル-3-ビラゾリル基、1-エチル-3-ビラゾリル基、1-メチル-4-フルオロ-3-ビラゾリル基、1、4-ジメチル-3-ビラゾリル基、5-メトキシ-3-ビラゾリル基、4-エトキシ-3-ビラゾリル基、4-メチル-2-チアゾリル基、5-メトキシ-2-チアゾリル基、4-フルオロ-3-イソチアゾリル基、4-メチル-3-イソチアゾリル基、4-クロロ-2-オキサゾリル基、5、6-ジメチル-2-オキサゾリル基、4-ブロモ-3-イソチアゾリル基、5-ブートキシ-3-イソチアゾリル基、3-フルオロ-2-ビリジル基、4-クロロ-2-ビリジル基、3、4-ジクロロ-2-ビリジル基、5-メチル-2-ビリジル基、5-メトキシ-2-ビリジル基、2-フルオロ-3-ビリジル基、4-クロロ-3-ビリジル基、5-ヨード-3-ビリジル基、2-メチル-3-ビリジル基、5-メチル-3-ビリジル基、5-ブートキシ-3-ビリジル基、2-フルオロ-4-ビリジル基、3-メチル-4-ビリジル基、3、5-ジメチル-4-ビリジル基、2-ベンチルオキシ-4-ビリジル基、5-メチル-2-ビラジニル基、5-ヘキシル-2-ビリミジニル基又は6-ヘキシルオキシ-3-ビリダジニル基であり得、好適には、弗素、塩素、C₁-C₄アルキル及びC₁-C₄アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ビロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はビリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ビロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基であり、特に好適には、1-メチル-2-ビロリル基又は3、5-ジメチル-4-イソキサゾリル基であり、最も好適には、1-メチル-2-ビロリル基である。

【0025】上記に於て、R⁵の置換位置は、好適には、ビペラジン環が結合している炭素原子に対してメタ位であり、且つ、置換基R¹-(CH₂)_m。-O-が結合している炭素原子に対してパラ位である。

【0026】上記に於て、mは好適には1である。

【0027】上記に於て、nは好適には2乃至4の整数であり、更に好適には4である。

【0028】上記に於て、Xは好適には炭素原子である。

【0029】本発明の化合物(1)は、常法に従つて塩にすることができる。例えば、化合物(1)を溶媒中(例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはエーテル類)、相当する酸と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又は磷酸塩等の酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；フマリ酸塩、コハク酸塩、ケエン酸塩、酒石酸塩、蔥酸塩又はマレイン酸塩等のカルボン酸塩；又はグルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。

【0030】本発明の化合物(1)又はその塩は、分子内に不齊炭素原子を有する場合があり、R配位、S配位20である立体異性体が存在する場合があるが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、光学分割された原料化合物を用いて化合物(1)を合成するか又は合成した化合物(1)を所望により通常の光学分割又は分離法を用いて光学分割することができる。

【0031】本発明の化合物(1)又はその塩は、システム、トランジスである幾何異性体が存在する場合があるが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。

【0032】また、本発明の化合物(1)又はその塩は、大気中に放置したり、又は再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水がついたり、水和物になる場合があり、そのような水を含む化合物塩も本発明に包含される。

【0033】前記一般式(1)を有する化合物に於て、好適には、(1) R¹が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ビロリジニル基又は2-ビペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ビロリジニル基又は2-ビペリジル基；ビロリル基、フリル基、チエニル基又はビリジル基；或は、弗素、塩素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ビロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はビリジル基である化合物、(2) R¹が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁-C₄アルキ

ル、C₁ - C₂ アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はビリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ビロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基である化合物、(3) R¹ が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ビロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基である化合物、(4) R¹ が、フェニル基；3-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基；或は、3-メトキシ-2-チエニル基である化合物、(5) R² 及びR³ が、同一又は異なって、水素原子又はC₁ - C₂ アルキル基である化合物、(6) R² 及びR³ が、同一又は異なって、水素原子、メチル基又はエチル基である化合物、(7) R² 及びR³ が、水素原子である化合物、(8) R³ が、水素原子又はC₁ - C₂ アルキル基である化合物、(9) R³ が、水素原子、メチル基又はエチル基である化合物、(10) R³ が、水素原子である化合物、(11) R¹ が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁ - C₂ アルキル及びC₁ - C₂ アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ビラゾリジニル基又は2-ビペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ビラゾリジニル基又は2-ビペリジル基；ピロリ基、チエニル基、イソキサゾリル基又はビリジル基である化合物、(12) R⁴ が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁ - C₂ アルキル及びC₁ - C₂ アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリ基、チエニル基、イソキサゾリル基又はビリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ビロ

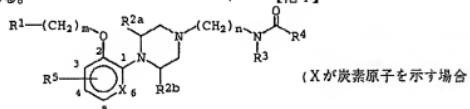
リル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基である化合物、(13) R¹ が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；ピロリ基、チエニル基、イソキサゾリル基又はビリジル基；1-メチル-2-ビロリル基又は3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル基である化合物、(14) R¹ が、フェニル基；2-ビロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基；或は1-メチル-2-ビロリル基である化合物、(15) R⁵ が、水素原子、弗素原子、塩素原子、C₁ - C₂ アルキル基、C₁ - C₂ アルコキシ基又はC₁ - C₂ アルコキシカルボニル基である化合物、(16) R⁵ が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である化合物、(17) R⁵ が、水素原子、塩素原子、メチル基又はメトキシ基である化合物、(18) R⁵ が水素原子である化合物、(19) mが、1である化合物、(20) nが、2乃至4の整数である化合物、(21) nが、4である化合物、(22) Xが炭素原子である化合物が挙げられ、R¹ に関しては、(1)から(4)の順で好適な順位が上り、R² 及びR³ に関しては、(5)から(7)の順で好適な順位が上り、R³ に関しては、(8)から(10)の順で好適な順位が上り、R⁴ に関しては(11)から(14)の順で好適な順位が上り、R⁵ に関しては(15)から(18)の順で好適な順位が上り、nに関しては、(20)から(21)の順で好適な順位が上がる。

【0034】また、前記一般式(1)を有する化合物としては、(1)-(4)、(5)-(7)、(8)-(10)、(11)-(14)、(15)-(18)、(19)、(20)-(21)及び(22)からなる群から2乃至8を選択し、それらを任意に組み合わせたものを挙げることができ、その組み合わせにおける好適な化合物としては、例えば、(23) R¹ が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁ - C₂ アルキル、C₁ - C₂ アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ビロリジル基又は2-ビペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ビロリジル基又は2-ビペリジル基；ピロリ基、フリル基、チエニル基又はビリジル基；或は、弗素、塩素、C₁ - C₂ アルキル、C₁ - C₂ アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリ基、チエニル基、イソキサゾリル基又はビリジル基であり、R² 及びR³ が、

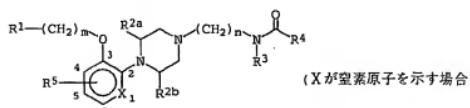
同一又は異なって、水素原子又はC₁—C_n、アルキル基であり、R³が、水素原子又はC₁—C_n、アルキル基であり、R⁴が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁—C_n、アルキル及びC₁—C_n、アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する。フェニル基又はナフチル基；2-ビラゾリジニル基又は2-ビペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ビラゾリジニル基又は2-ビペリジル基；ビロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；イソエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、R⁵が、水素原子、弗素原子、塩素原子、C₁—C_n、アルキル基、C₁—C_n、アルコキシ基又はC₂—C_n、アルコキシカルボニル基であり、nが、2乃至4の整数である化合物、(24) R¹が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁—C_n、アルキル、C₁—C_n、アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群により同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ビラゾリジニル基又は2-ビペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ビロリジニル基又は2-ビペリジル基；ビロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、C₁—C_n、アルキル、C₁—C_n、アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリ基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、R²及びR³が、水素原子であり、R³が、水素原子であり、R⁴が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁—C_n、アルキル及びC₁—C_n、アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリ基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、C₁—C_n、アルキル及びC₁—C_n、アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリ基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、C₁—C_n、アルキル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であり、nが、2乃至4の整数である化合物、(25) R¹が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C₁—C_n、アルキル、C₁—C_n、アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又

エニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、R³及びR⁴が、水素原子であり、R³が、水素原子であり、R⁴が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；ビロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；1-メチル-2-ビロリル基又は3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル基であり、R¹が水素原子であり、mが、1であり、nが、2乃至4の整数である化合物、(28) R¹が、フェニル基；3-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基；2-フルル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基；或は、3-メトキシ-2-チエニル基であり、R²及びR⁵が、水素原子であり、R²が、水素原子であり、R⁵が、フェニル基；2-ビロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基；或は1-メチル-2-ビロリル基；3-ビリジル基又は4-ビリジル基；或は1-メチル-2-ビロリル基であり、R⁵が水素原子であり、mが、1であり、nが、2乃至4の整数であり、Xが炭素原子である化合物を挙げることができ、上記に関しては、(23)から(28)の順で好適な順位が上がる。

【0035】本発明の代表化合物としては、例えば、以下の表に記載する化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。表中の略号は以下の通りである。



又は



【0038】

Compd No	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	X
1	Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
2	Ph	Me	H	H	Ph	H	1	2	C
3	Ph	Me	Me	H	Ph	H	1	2	C
4	Ph	H	H	Me	Ph	H	1	2	C
5	Ph	H	H	H	Ph	5-MeO	1	2	C

* A c	:	アセチル基
B u	:	ブチル基
E t	:	エチル基
F ur (2)	:	2-フリル基
H x	:	ヘキシル基
I so x (4)	:	4-イソキサゾリル基
M e	:	メチル基
N p (1)	:	1-ナフチル基
N p (2)	:	2-ナフチル基
O ct o	:	オクタノイル基
P h	:	フェニル基
P i p (2)	:	2-ビペリジニル基
P i v	:	ビパロイル基
P n	:	ベンチル基
P r	:	プロビル基
P y r (2)	:	2-ピリジル基
P y r (3)	:	3-ピリジル基
P y r (4)	:	4-ピリジル基
P y r d (2)	:	2-ビロリル基
P y r r (3)	:	3-ビロリル基
T h i (2)	:	2-チエニル基
T h i (3)	:	3-チエニル基

【0036】

【表1】

【0037】

【化4】

27

6	Ph	H H H Ph	H	1 3 C
7	Ph	H H H Ph	H	1 4 C
8	Ph	Me H H Ph	H	1 4 C
9	Ph	Me Me H Ph	H	1 4 C
10	Ph	H H Me Ph	H	1 4 C
11	Ph	H H H Ph	5-Me	1 4 C
12	Ph	H H H Ph	H	2 2 C
13	Ph	H H H Ph	H	2 4 C
14	Ph	H H H Ph	H	1 2 N
15	Ph	Me H H Ph	H	1 2 N
16	Ph	Et Et H Ph	H	1 2 N
17	Ph	H H Me Ph	H	1 2 N
18	Ph	H H H Ph	H	1 3 N
19	Ph	H H H Ph	H	1 4 N
20	Ph	Me H H Ph	H	1 4 N
21	Ph	Me Me H Ph	H	1 4 N
22	Ph	H H Et Ph	H	1 4 N
23	Ph	H H H 3-F-Ph	H	1 2 C
24	Ph	H H H 3-F-Ph	H	1 4 C
25	Ph	H H H 3-F-Ph	H	1 2 N
26	Ph	H H H 3-F-Ph	H	1 4 N
27	Ph	H H H 4-F-Ph	H	1 2 C
28	Ph	H H H 4-F-Ph	H	1 4 C
29	Ph	H H H 4-F-Ph	H	1 2 N
30	Ph	H H H 4-F-Ph	H	1 4 N
31	Ph	H H H 2-Cl-Ph	H	1 2 C
32	Ph	H H H 2-Cl-Ph	H	1 4 C
33	Ph	H H H 2-Cl-Ph	H	1 2 N
34	Ph	H H H 2-Cl-Ph	H	1 4 N
35	Ph	H H H 2-Br-Ph	H	1 2 C
36	Ph	H H H 2-Br-Ph	H	1 4 C
37	Ph	H H H 2-I-Ph	H	1 2 C
38	Ph	H H H 2-I-Ph	H	1 4 C
39	Ph	H H H 2-Me-Ph	H	1 2 C
40	Ph	H H H 2-Me-Ph	H	1 4 C
41	Ph	H H H 2-Me-Ph	H	1 2 N
42	Ph	H H H 2-Me-Ph	H	1 4 N
43	Ph	H H H 3-Me-Ph	H	1 2 C
44	Ph	H H H 3-Me-Ph	H	1 4 C
45	Ph	H H H 3-Me-Ph	H	1 2 N
46	Ph	H H H 3-Me-Ph	H	1 4 N
47	Ph	H H H 4-Me-Ph	H	1 2 C
48	Ph	H H H 4-Me-Ph	H	1 4 C
49	Ph	H H H 4-Me-Ph	H	1 2 N
50	Ph	H H H 4-Me-Ph	H	1 4 N
51	Ph	H H H 2-Et-Ph	H	1 2 C
52	Ph	H H H 2-Et-Ph	H	1 4 C
53	Ph	H H H 3-Et-Ph	H	1 2 C
54	Ph	H H H 3-Et-Ph	H	1 4 C
55	Ph	H H H 4-Et-Ph	H	1 2 C

28

29

30

56	Ph	H	H	H	4-Et-Ph	H	1	4	C
57	Ph	H	H	H	4-Pr-Ph	H	1	2	C
58	Ph	H	H	H	4-Pr-Ph	H	1	4	C
59	Ph	H	H	H	4-Bu-Ph	H	1	2	C
60	Ph	H	H	H	4-Bu-Ph	H	1	4	C
61	Ph	H	H	H	2-MeO-Ph	H	1	2	C
62	Ph	H	H	H	2-MeO-Ph	H	1	4	C
63	Ph	H	H	H	2-MeO-Ph	H	1	2	N
64	Ph	H	H	H	2-MeO-Ph	H	1	4	N
65	Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H	1	2	C
66	Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H	1	4	C
67	Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H	1	2	N
68	Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H	1	4	N
69	Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
70	Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
71	Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	N
72	Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	N
73	Ph	H	H	H	2-EtO-Ph	H	1	2	C
74	Ph	H	H	H	2-EtO-Ph	H	1	4	C
75	Ph	H	H	H	3-EtO-Ph	H	1	2	C
76	Ph	H	H	H	3-EtO-Ph	H	1	4	C
77	Ph	H	H	H	4-EtO-Ph	H	1	2	C
78	Ph	H	H	H	4-EtO-Ph	H	1	4	C
79	Ph	H	H	H	2-PnO-Ph	H	1	2	C
80	Ph	H	H	H	2-PnO-Ph	H	1	4	C
81	Ph	H	H	H	3-HxO-Ph	H	1	2	C
82	Ph	H	H	H	3-HxO-Ph	H	1	4	C
83	Ph	H	H	H	3-Cl-4-F-Ph	H	1	2	C
84	Ph	H	H	H	3-Cl-4-F-Ph	H	1	4	C
85	Ph	H	H	H	3,4-diCl-Ph	H	1	2	C
86	Ph	H	H	H	3,4-diCl-Ph	H	1	4	C
87	Ph	H	H	H	2,4-diMeO-Ph	H	1	2	C
88	Ph	H	H	H	2,4-diMeO-Ph	H	1	4	C
89	Ph	H	H	H	3,4,5-triMe-Ph	H	1	2	C
90	Ph	H	H	H	3,4,5-triMe-Ph	H	1	4	C
91	Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	2	C
92	Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C
93	Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	2	N
94	Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	4	N
95	Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	2	C
96	Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
97	Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	2	N
98	Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	4	N
99	Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
100	Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
101	Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	N
102	Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	N
103	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
104	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
105	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	N

					31				32
106	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	N
107	Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
108	Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
109	Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	N
110	Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	N
111	Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
112	Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
113	Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	N
114	Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	N
115	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
116	Ph	Me	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
117	Ph	H	Me	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
118	Ph	H	H	Et	Pyrr(2)	H	1	2	C
119	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	4-F	1	2	C
120	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	4-Cl	1	2	C
121	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-Me	1	2	C
122	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-MeO	1	2	C
123	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	3	C
124	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
125	Ph	Me	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
126	Ph	H	Me	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
127	Ph	H	H	Pr	Pyrr(2)	H	1	4	C
128	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-MeOCO	1	4	C
129	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-EtOCO	1	4	C
130	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-BuOCO	1	4	C
131	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-HxOCO	1	4	C
132	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	N
133	Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	N
134	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
135	Ph	H	H	H	3-F-1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
136	Ph	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
137	Ph	H	H	H	4-Cl-1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
138	Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(2)	H	1	2	C
139	Ph	H	H	H	1,5-diMe-Pyrr(2)	H	1	2	C
140	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	3	C
141	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
142	Ph	H	H	H	3-F-1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
143	Ph	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
144	Ph	H	H	H	4-Cl-1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
145	Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(2)	H	1	4	C
146	Ph	H	H	H	1,5-diMe-Pyrr(2)	H	1	4	C
147	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	N
148	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	3	N
149	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	N
150	Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
151	Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	3	C
152	Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
153	Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	N
154	Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	N
155	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C

156	Ph	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
157	Ph	H	H	H	4-Cl-1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
158	Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(3)	H	1	2	C
159	Ph	H	H	H	1,5-diMe-Pyrr(3)	H	1	2	C
160	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	3	C
161	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
162	Ph	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
163	Ph	H	H	H	4-Cl-1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
164	Ph	H	H	H	1,4-diMe-Pyrr(3)	H	1	4	C
165	Ph	H	H	H	1,5-diMe-Pyrr(3)	H	1	4	C
166	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	N
167	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	3	N
168	Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	N
169	Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
170	Ph	Me	Me	H	Thi(2)	H	1	4	C
171	Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
172	Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	N
173	Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	N
174	Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
175	Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	3	N
176	Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
177	Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	N
178	Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	N
179	Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
180	Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	3	C
181	Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
182	Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	N
183	Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	N
184	Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
185	Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	3	C
186	Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
187	Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	N
188	Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	N
189	Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
190	Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	3	C
191	Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
192	Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	N
193	Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	N
194	2-F-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
195	2-F-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
196	2-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
197	2-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
198	2-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
199	2-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
200	2-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
201	2-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
202	2-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
203	2-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
204	3-F-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
205	3-F-Ph	Me	H	H	Ph	H	1	2	C

35

206	3-F-Ph	H	H	H	Ph
207	3-F-Ph	H	H	Me	Ph
208	3-F-Ph	H	H	H	Ph
209	3-F-Ph	H	H	H	Ph
210	3-F-Ph	H	H	H	Ph
211	3-F-Ph	H	H	H	4-F-Ph
212	3-F-Ph	H	H	H	4-F-Ph
213	3-F-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph
214	3-F-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph
215	3-F-Ph	H	H	H	4-Me-Ph
216	3-F-Ph	H	H	H	4-Me-Ph
217	3-F-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph
218	3-F-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph
219	3-F-Ph	H	H	H	Np(1)
220	3-F-Ph	H	H	H	Np(1)
221	3-F-Ph	H	H	H	Np(1)
222	3-F-Ph	H	H	H	Np(1)
223	3-F-Ph	H	H	H	Np(2)
224	3-F-Ph	H	H	H	Np(2)
225	3-F-Ph	H	H	H	Np(2)
226	3-F-Ph	H	H	H	Np(2)
227	3-F-Ph	H	H	H	Pyrd(2)
228	3-F-Ph	H	H	H	Pyrd(2)
229	3-F-Ph	H	H	H	Pyrd(2)
230	3-F-Ph	H	H	H	Pyrd(2)
231	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr
232	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr
233	3-F-Ph	H	H	H	Pip(2)
234	3-F-Ph	H	H	H	Pip(2)
235	3-F-Ph	H	H	H	Pip(2)
236	3-F-Ph	H	H	H	Pip(2)
237	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pip
238	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pip
239	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)
240	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)
241	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)
242	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(2)
243	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr
244	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr
245	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr
246	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr
247	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(3)
248	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(3)
249	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(3)
250	3-F-Ph	H	H	H	Pyrr(3)
251	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr
252	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr
253	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr
254	3-F-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr
255	3-F-Ph	H	H	H	Thi(2)

30

37

256	3-F-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	3	C
257	3-F-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
258	3-F-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	N
259	3-F-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	N
260	3-F-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
261	3-F-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	3	C
262	3-F-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
263	3-F-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	N
264	3-F-Ph	H	H	H	3,5-diMe-1sox(4)	H	1	2	C
265	3-F-Ph	H	H	H	3,5-diMe-1sox(4)	H	1	3	C
266	3-F-Ph	H	H	H	3,5-diMe-1sox(4)	H	1	4	C
267	3-F-Ph	H	H	H	3,5-diMe-1sox(4)	H	1	2	N
268	3-F-Ph	H	H	H	3,5-diMe-1sox(4)	H	1	4	N
269	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
270	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	3	C
271	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
272	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	N
273	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	N
274	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
275	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	3	C
276	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
277	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	N
278	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	N
279	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
280	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	3	C
281	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
282	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	N
283	3-F-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	N
284	4-Cl-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
285	4-Cl-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
286	4-Cl-Ph	H	H	H	4-F-Ph	H	1	2	C
287	4-Cl-Ph	H	H	H	4-F-Ph	H	1	4	C
288	4-Cl-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	2	C
289	4-Cl-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	4	C
290	4-Cl-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	2	C
291	4-Cl-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	4	C
292	4-Cl-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
293	4-Cl-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
294	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
295	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
296	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
297	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
298	4-Cl-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
299	4-Cl-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
300	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
301	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
302	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
303	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
304	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
305	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C

38

39

306	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
307	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
308	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
309	4-Cl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
310	4-Cl-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
311	4-Cl-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
312	4-Cl-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
313	4-Cl-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
314	4-Cl-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	2	C
315	4-Cl-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	4	C
316	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
317	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
318	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
319	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
320	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
321	4-Cl-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
322	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
323	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
324	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
325	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
326	2,4-diCl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
327	2,4-diCl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
328	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
329	2,4-diCl-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
330	2,4-diCl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
331	2,4-diCl-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
332	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
333	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
334	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
335	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
336	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
337	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
338	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
339	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
340	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
341	2,4,6-triF-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
342	3-Me-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
343	3-Me-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
344	3-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
345	3-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
346	3-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
347	3-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
348	3-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
349	3-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
350	3-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
351	3-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
352	4-Me-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
353	4-Me-Ph	Me	H	H	Ph	H	1	2	C
354	4-Me-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
355	4-Me-Ph	H	H	Me	Ph	H	1	4	C

40

41

356	4-Me-Ph	H	H	H	Ph	4-MeO	1	4	C
357	4-Me-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	N
358	4-Me-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	N
359	4-Me-Ph	H	H	H	4-F-Ph	H	1	2	C
360	4-Me-Ph	H	H	H	4-F-Ph	H	1	4	C
361	4-Me-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	2	C
362	4-Me-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	4	C
363	4-Me-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	2	C
364	4-Me-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	4	C
365	4-Me-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
366	4-Me-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
367	4-Me-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	2	C
368	4-Me-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C
369	4-Me-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	2	C
370	4-Me-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
371	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
372	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
373	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
374	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
375	4-Me-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
376	4-Me-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
377	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
378	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
379	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
380	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
381	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	N
382	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	N
383	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
384	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
385	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	N
386	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	N
387	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
388	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
389	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	N
390	4-Me-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	N
391	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
392	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
393	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	N
394	4-Me-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	N
395	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
396	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	3	C
397	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
398	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	N
399	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	N
400	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
401	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	3	C
402	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
403	4-Me-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	N
404	4-Me-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	2	C
405	4-Me-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	3	C

42

43

406	4-Me-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	4	C
407	4-Me-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	2	N
408	4-Me-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	4	N
409	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
410	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	3	C
411	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
412	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	N
413	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	N
414	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
415	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	3	C
416	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
417	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	N
418	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	N
419	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
420	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	3	C
421	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
422	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	N
423	4-Me-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	N
424	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
425	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
426	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
427	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
428	3,4-diMe-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
429	3,4-diMe-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
430	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
431	3,4-diMe-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
432	3,4-diMe-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
433	3,4-diMe-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
434	2-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
435	2-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
436	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
437	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
438	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
439	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
440	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
441	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
442	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
443	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
444	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
445	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	3	C
446	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
447	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	N
448	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	N
449	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	2	2	C
450	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	2	4	C
451	3-MeO-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1	2	C
452	3-MeO-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1	4	C
453	3-MeO-Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1	2	C
454	3-MeO-Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1	4	C
455	3-MeO-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	2	C

44

	45	46	
456	3-MeO-Ph	H H H 4-Cl-Ph	H 1 4 C
457	3-MeO-Ph	H H H 4-Me-Ph	H 1 2 C
458	3-MeO-Ph	H H H 4-Me-Ph	H 1 4 C
459	3-MeO-Ph	H H H 2,4-diMe-Ph	H 1 2 C
460	3-MeO-Ph	H H H 2,4-diMe-Ph	H 1 4 C
461	3-MeO-Ph	H H H 4-MeO-Ph	H 1 2 C
462	3-MeO-Ph	H H H 4-MeO-Ph	H 1 4 C
463	3-MeO-Ph	H H H 3,5-diMeO-Ph	H 1 2 C
464	3-MeO-Ph	H H H 3,5-diMeO-Ph	H 1 4 C
465	3-MeO-Ph	H H H Np(1)	H 1 2 C
466	3-MeO-Ph	H H H Np(1)	H 1 4 C
467	3-MeO-Ph	H H H Np(2)	H 1 2 C
468	3-MeO-Ph	H H H Np(2)	H 1 4 C
469	3-MeO-Ph	H H H Pyrd(2)	H 1 2 C
470	3-MeO-Ph	H H H Pyrd(2)	H 1 4 C
471	3-MeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrd(2)	H 1 2 C
472	3-MeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrd(2)	H 1 4 C
473	3-MeO-Ph	H H H Pip(2)	H 1 2 C
474	3-MeO-Ph	H H H Pip(2)	H 1 4 C
475	3-MeO-Ph	H H H 1-Me-Pip(2)	H 1 2 C
476	3-MeO-Ph	H H H 1-Me-Pip(2)	H 1 4 C
477	3-MeO-Ph	H H H Pyrr(2)	H 1 2 C
478	3-MeO-Ph	H H H Pyrr(2)	H 1 3 C
479	3-MeO-Ph	H H H Pyrr(2)	H 1 4 C
480	3-MeO-Ph	H H H Pyrr(2)	H 1 2 N
481	3-MeO-Ph	H H H Pyrr(2)	H 1 4 N
482	3-MeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(2)	H 1 2 C
483	3-MeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(2)	H 1 3 C
484	3-MeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(2)	H 1 4 C
485	3-MeO-Ph	H H H 1,4-diMe-Pyrr(2)	H 1 2 C
486	3-MeO-Ph	H H H 1,4-diMe-Pyrr(2)	H 1 4 C
487	3-MeO-Ph	H H H Pyrr(3)	H 1 2 C
488	3-MeO-Ph	H H H Pyrr(3)	H 1 3 C
489	3-MeO-Ph	H H H Pyrr(3)	H 1 4 C
490	3-MeO-Ph	H H H Pyrr(3)	H 1 2 N
491	3-MeO-Ph	H H H Pyrr(3)	H 1 4 N
492	3-MeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(3)	H 1 2 C
493	3-MeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(3)	H 1 3 C
494	3-MeO-Ph	H H H 1-Me-Pyrr(3)	H 1 4 C
495	3-MeO-Ph	H H H 1,4-diMe-Pyrr(3)	H 1 2 C
496	3-MeO-Ph	H H H 1,4-diMe-Pyrr(3)	H 1 4 C
497	3-MeO-Ph	H H H 3,5-diMe-Isox(4)	H 1 2 C
498	3-MeO-Ph	H H H 3,5-diMe-Isox(4)	H 1 4 C
499	3-MeO-Ph	H H H Thi(2)	H 1 2 C
500	3-MeO-Ph	H H H Thi(2)	H 1 3 C
501	3-MeO-Ph	H H H Thi(2)	H 1 4 C
502	3-MeO-Ph	H H H Thi(2)	H 1 2 N
503	3-MeO-Ph	H H H Thi(2)	H 1 4 N
504	3-MeO-Ph	H H H Thi(3)	H 1 2 C
505	3-MeO-Ph	H H H Thi(3)	H 1 3 C

47

506	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
507	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	N
508	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	N
509	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
510	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
511	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
512	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
513	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
514	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
515	4-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
516	4-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	3	C
517	4-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
518	4-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	N
519	4-MeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	N
520	4-MeO-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1	2	C
521	4-MeO-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1	4	C
522	4-MeO-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	2	C
523	4-MeO-Ph	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	4	C
524	4-MeO-Ph	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	2	C
525	4-MeO-Ph	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	4	C
526	4-MeO-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	2	C
527	4-MeO-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	4	C
528	4-MeO-Ph	H	H	H	2,4,6-triMe-Ph	H	1	2	C
529	4-MeO-Ph	H	H	H	2,4,6-triMe-Ph	H	1	4	C
530	4-MeO-Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H	1	2	C
531	4-MeO-Ph	H	H	H	3-MeO-Ph	H	1	4	C
532	4-MeO-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	2	C
533	4-MeO-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C
534	4-MeO-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	2	C
535	4-MeO-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
536	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
537	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
538	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
539	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
540	4-MeO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
541	4-MeO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
542	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
543	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
544	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
545	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
546	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
547	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
548	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
549	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
550	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
551	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
552	4-MeO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	2	C
553	4-MeO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	4	C
554	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
555	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C

48

49

556	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	N
557	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	N
558	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
559	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
560	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	N
561	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	N
562	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
563	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
564	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
565	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
566	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
567	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
568	2,4-diMeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
569	2,4-diMeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
570	2,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
571	2,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
572	2,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
573	2,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
574	2,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
575	2,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
576	2,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
577	2,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
578	2-HO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
579	2-HO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
580	2-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
581	2-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
582	2-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
583	2-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
584	2-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
585	2-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
586	2-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
587	2-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
588	3-HO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
589	3-HO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
590	3-HO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	N
591	3-HO-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	N
592	3-HO-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1	2	C
593	3-HO-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1	4	C
594	3-HO-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	2	C
595	3-HO-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	4	C
596	3-HO-Ph	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	2	C
597	3-HO-Ph	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	4	C
598	3-HO-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	2	C
599	3-HO-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	4	C
600	3-HO-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
601	3-HO-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
602	3-HO-Ph	H	H	H	4-Pro-Ph	H	1	2	C
603	3-HO-Ph	H	H	H	4-Pro-Ph	H	1	4	C
604	3-HO-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	2	C
605	3-HO-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C

50

					51	52
606	3-HO-Ph	H	H	H	Np(2)	H
607	3-HO-Ph	H	H	H	Np(2)	H
608	3-HO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H
609	3-HO-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H
610	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
611	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
612	3-HO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H
613	3-HO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H
614	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H
615	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H
616	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H
617	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H
618	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr(2)	H
619	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr(2)	H
620	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H
621	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H
622	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr(3)	H
623	3-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr(3)	H
624	3-HO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H
625	3-HO-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H
626	3-HO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H
627	3-HO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H
628	3-HO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H
629	3-HO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H
630	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H
631	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H
632	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H
633	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H
634	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H
635	3-HO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H
636	4-HO-Ph	H	H	H	Ph	H
637	4-HO-Ph	H	H	H	Ph	H
638	4-HO-Ph	H	H	H	Ph	H
639	4-HO-Ph	H	H	H	Ph	H
640	4-HO-Ph	H	H	H	3-F-Ph	H
641	4-HO-Ph	H	H	H	3-F-Ph	H
642	4-HO-Ph	H	H	H	2,4-diF-Ph	H
643	4-HO-Ph	H	H	H	2,4-diF-Ph	H
644	4-HO-Ph	H	H	H	4-C1-Ph	H
645	4-HO-Ph	H	H	H	4-C1-Ph	H
C						1 4
646	4-HO-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H
647	4-HO-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H
648	4-HO-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H
649	4-HO-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H
650	4-HO-Ph	H	H	H	3-PrO-Ph	H
651	4-HO-Ph	H	H	H	3-PrO-Ph	H
652	4-HO-Ph	H	H	H	Np(1)	H
653	4-HO-Ph	H	H	H	Np(1)	H
654	4-HO-Ph	H	H	H	Np(2)	H

53

655	4-HO-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
656	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
657	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
658	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr(2)	H	1	2	C
659	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyr(2)	H	1	4	C
660	4-HO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
661	4-HO-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
662	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
663	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
664	4-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
665	4-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
666	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
667	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
668	4-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
669	4-HO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
670	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
671	4-HO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
672	4-HO-Ph	H	H	H	3,5-dimethylsox(4)	H	1	2	C
673	4-HO-Ph	H	H	H	3,5-dimethylsox(4)	H	1	4	C
674	4-HO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
675	4-HO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
676	4-HO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
677	4-HO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
678	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
679	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
680	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
681	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
682	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
683	4-HO-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
684	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
685	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
686	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
687	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
688	2-Ac-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
689	2-Ac-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
690	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
691	2-Ac-O-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
692	2-Ac-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
693	2-Ac-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
694	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
695	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
696	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	N
697	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	N
698	3-Piv-O-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1	2	C
699	3-Piv-O-Ph	H	H	H	2-F-Ph	H	1	4	C
700	3-Piv-O-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	2	C
701	3-Piv-O-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	4	C
702	3-Piv-O-Ph	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	2	C
703	3-Piv-O-Ph	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	4	C
704	3-Piv-O-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	2	C

54

55

705	3-Piv-O-Ph	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	4	C
706	3-Piv-O-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
707	3-Piv-O-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
708	3-Piv-O-Ph	H	H	H	4-PrO-Ph	H	1	2	C
709	3-Piv-O-Ph	H	H	H	4-PrO-Ph	H	1	4	C
710	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	2	C
711	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C
712	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	2	C
713	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
714	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
715	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
716	3-Piv-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
717	3-Piv-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
718	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
719	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
720	3-Piv-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
721	3-Piv-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
722	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
723	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
724	3-Piv-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
725	3-Piv-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
726	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
727	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
728	3-Piv-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
729	3-Piv-O-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
730	3-Piv-O-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	2	C
731	3-Piv-O-Ph	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	4	C
732	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
733	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
734	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
735	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
736	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
737	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
738	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
739	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
740	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
741	3-Piv-O-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
742	4-Octo-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	C
743	4-Octo-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	C
744	4-Octo-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	2	N
745	4-Octo-O-Ph	H	H	H	Ph	H	1	4	N
746	4-Octo-O-Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1	2	C
747	4-Octo-O-Ph	H	H	H	3-F-Ph	H	1	4	C
748	4-Octo-O-Ph	H	H	H	2,4-dif-Ph	H	1	2	C
749	4-Octo-O-Ph	H	H	H	2,4-dif-Ph	H	1	4	C
750	4-Octo-O-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	2	C
751	4-Octo-O-Ph	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	4	C
752	4-Octo-O-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	2	C
753	4-Octo-O-Ph	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	4	C
754	4-Octo-O-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C

56

57

755	4-Octo-0-Ph	H	H	H	4-MeO-Ph	H
756	4-Octo-0-Ph	H	H	H	3-PrO-Ph	H
757	4-Octo-0-Ph	H	H	H	3-PrO-Ph	H
758	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Np(1)	H
759	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Np(1)	H
760	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Np(2)	H
761	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Np(2)	H
762	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H
763	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrd(2)	H
764	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
765	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
766	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pip(2)	H
767	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pip(2)	H
768	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H
769	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H
770	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H
771	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H
772	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
773	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
774	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H
775	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H
776	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
777	4-Octo-0-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
778	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Thi(2)	H
779	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Thi(2)	H
780	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Thi(3)	H
781	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Thi(3)	H
782	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H
783	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(2)	H
784	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H
785	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(3)	H
786	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H
787	4-Octo-0-Ph	H	H	H	Pyr(4)	H
788	Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H
789	Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H
790	Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H
791	Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H
792	Pyrd(2)	H	H	H	3-F-Ph	H
793	Pyrd(2)	H	H	H	3-F-Ph	H
794	Pyrd(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	H
795	Pyrd(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	H
796	Pyrd(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H
797	Pyrd(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H
798	Pyrd(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H
799	Pyrd(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H
800	Pyrd(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H
801	Pyrd(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H
802	Pyrd(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H
803	Pyrd(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H
804	Pyrd(2)	H	H	H	Np(1)	H

58

59

60

805	Pyrd(2)	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C
806	Pyrd(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	2	C
807	Pyrd(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
808	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
809	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
810	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
811	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
812	Pyrd(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
813	Pyrd(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
814	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
815	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
816	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
817	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
818	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
819	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
820	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
821	Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
822	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
823	Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
824	Pyrd(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
825	Pyrd(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
826	Pyrd(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
827	Pyrd(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
828	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
829	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
830	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
831	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
832	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
833	Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
834	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
835	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
836	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	N
837	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	N
838	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	3-F-Ph	H	1	2	C
839	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	3-F-Ph	H	1	4	C
840	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	2,4-dif-Ph	H	1	2	C
841	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	2,4-dif-Ph	H	1	4	C
842	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	2	C
843	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	4	C
844	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	2	C
845	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	4	C
846	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
847	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
848	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	3-Pro-O-Ph	H	1	2	C
849	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	3-Pro-O-Ph	H	1	4	C
850	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Np(1)	H	1	2	C
851	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C
852	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	2	C
853	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
854	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C

61

855	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H
856	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
857	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
858	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pip(2)	H
859	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pip(2)	H
860	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H
861	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H
862	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H
863	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H
864	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
865	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
866	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H
867	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H
868	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
869	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
870	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Thi(2)	H
871	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Thi(2)	H
872	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Thi(3)	H
873	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Thi(3)	H
874	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(2)	H
875	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(2)	H
876	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(3)	H
877	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(3)	H
878	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(4)	H
879	1-Me-Pyrd(2)	H	H	H	Pyr(4)	H
880	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H
881	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	Ph	H
882	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H
883	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H
884	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
885	1,4-diMe-Pyrd(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
886	Pip(2)	H	H	H	Ph	H
887	Pip(2)	H	H	H	Ph	H
888	Pip(2)	H	H	H	Ph	H
889	Pip(2)	H	H	H	Ph	H
890	Pip(2)	H	H	H	3-F-Ph	H
891	Pip(2)	H	H	H	3-F-Ph	H
892	Pip(2)	H	H	H	2,4-dIF-Ph	H
893	Pip(2)	H	H	H	2,4-dIF-Ph	H
894	Pip(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H
895	Pip(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H
896	Pip(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H
897	Pip(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H
898	Pip(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H
899	Pip(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H
900	Pip(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H
901	Pip(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H
902	Pip(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H
903	Pip(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H
904	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H

62

63

905	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
906	Pip(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
907	Pip(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
908	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
909	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
910	Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
911	Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
912	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
913	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
914	Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
915	Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
916	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
917	Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
918	Pip(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
919	Pip(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
920	Pip(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
921	Pip(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
922	Pip(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
923	Pip(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
924	Pip(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
925	Pip(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
926	Pip(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
927	Pip(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
928	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
929	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
930	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	N
931	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	N
932	1-Me-Pip(2)	H	H	H	3-F-Ph	H	1	2	C
933	1-Me-Pip(2)	H	H	H	3-F-Ph	H	1	4	C
934	1-Me-Pip(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	H	1	2	C
935	1-Me-Pip(2)	H	H	H	2,4-diF-Ph	H	1	4	C
936	1-Me-Pip(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	2	C
937	1-Me-Pip(2)	H	H	H	4-Cl-Ph	H	1	4	C
938	1-Me-Pip(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	2	C
939	1-Me-Pip(2)	H	H	H	2-Me-Ph	H	1	4	C
940	1-Me-Pip(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
941	1-Me-Pip(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
942	1-Me-Pip(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1	2	C
943	1-Me-Pip(2)	H	H	H	3-PrO-Ph	H	1	4	C
944	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
945	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
946	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
947	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
948	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
949	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
950	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
951	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
952	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
953	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
954	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C

64

65

955	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
956	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
957	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
958	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
959	1-Me-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
960	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
961	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
962	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
963	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
964	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
965	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
966	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
967	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
968	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
969	1-Me-Pip(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
970	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
971	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
972	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
973	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
974	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
975	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
976	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
977	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
978	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
979	1,4-diMe-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
980	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
981	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
982	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
983	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
984	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
985	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
986	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
987	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
988	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
989	1-Me-4-OH-Pip(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
990	Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
991	Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	3	C
992	Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
993	Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	N
994	Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	N
995	Fur(2)	H	H	H	2-F-Ph	H	1	2	C
996	Fur(2)	H	H	H	2-F-Ph	H	1	4	C
997	Fur(2)	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	2	C
998	Fur(2)	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	4	C
999	Fur(2)	H	H	H	2-1-Ph	H	1	2	C
1000	Fur(2)	H	H	H	2-1-Ph	H	1	4	C
1001	Fur(2)	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	2	C
1002	Fur(2)	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	4	C
1003	Fur(2)	H	H	H	3-Hx-Ph	H	1	2	C
1004	Fur(2)	H	H	H	3-Hx-Ph	H	1	4	C

66

67

1005	Fur(2)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H	1	2	C
1006	Fur(2)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H	1	4	C
1007	Fur(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
1008	Fur(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
1009	Fur(2)	H	H	H	Np(1)	H	1	2	C
1010	Fur(2)	H	H	H	Np(1)	H	1	4	C
1011	Fur(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	2	C
1012	Fur(2)	H	H	H	Np(2)	H	1	4	C
1013	Fur(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
1014	Fur(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
1015	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
1016	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
1017	Fur(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
1018	Fur(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
1019	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
1020	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
1021	Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1022	Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	
C									
1023	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1024	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1025	Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1026	Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1027	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1028	Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1029	Fur(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	2	C
1030	Fur(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	4	C
1031	Fur(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
1032	Fur(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
1033	Fur(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
1034	Fur(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
1035	Fur(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
1036	Fur(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
1037	Fur(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
1038	Fur(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
1039	Fur(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
1040	Fur(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
1041	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1042	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1043	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1044	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1045	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1046	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1047	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1048	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1049	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1050	4-Cl-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1051	3-Me-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	
C									
1052	3-Me-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C

68

69

1053	3-Me-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1054	3-Me-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1055	3-Me-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1056	3-Me-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1057	3-Me-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1058	3-Me-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1059	3-Me-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1060	3-Me-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1061	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1062	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1063	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1064	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1065	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1066	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1067	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1068	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1069	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1070	3-MeO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1071	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1072	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1073	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1074	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1075	5-HO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1076	5-HO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1077	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1078	5-HO-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1079	5-HO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1080	5-HO-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1081	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1082	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1083	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1084	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1085	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1086	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1087	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1088	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1089	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1090	5-Piv-O-Fur(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1091	Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1092	Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1093	Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1094	Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1095	Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1096	Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1097	Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1098	Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1099	Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1100	Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1101	Fur(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
1102	Fur(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C

70

71

1103	Fur(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
1104	Fur(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
1105	Fur(3)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
1106	Fur(3)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
1107	Fur(3)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
1108	Fur(3)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
1109	Fur(3)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
1110	Fur(3)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
1111	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1112	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1113	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1114	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1115	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1116	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1117	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1118	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1119	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1120	4-Cl-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1121	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1122	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1123	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1124	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1125	5-Me-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1126	5-Me-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1127	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1128	5-Me-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1129	5-Me-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1130	5-Me-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1131	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1132	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1133	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1134	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1135	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1136	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1137	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1138	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1139	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1140	5-MeO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1141	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1142	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1143	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1144	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1145	2-HO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1146	2-HO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1147	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1148	2-HO-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1149	2-HO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1150	2-HO-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1151	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1152	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C

72

73

1153	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H
1154	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H
1155	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
1156	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
1157	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H
1158	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H
1159	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
1160	2-Piv-O-Fur(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
1161	Pyrr(2)	H	H	H	Ph	H
1162	Pyrr(2)	H	H	H	Ph	H
1163	Pyrr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H
1164	Pyrr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H
1165	Pyrr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
1166	Pyrr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
1167	Pyrr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H
1168	Pyrr(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H
1169	Pyrr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
1170	Pyrr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
1171	Pyrr(3)	H	H	H	Ph	H
1172	Pyrr(3)	H	H	H	Ph	H
1173	Pyrr(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H
1174	Pyrr(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H
1175	Pyrr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
1176	Pyrr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
1177	Pyrr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H
1178	Pyrr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H
1179	Pyrr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
1180	Pyrr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
1181	Thi(2)	H	H	H	Ph	H
1182	Thi(2)	H	H	H	Ph	H
1183	Thi(2)	H	H	H	4-F-Ph	H
1184	Thi(2)	H	H	H	4-F-Ph	H
1185	Thi(2)	H	H	H	2-Cl-Ph	H
1186	Thi(2)	H	H	H	2-Cl-Ph	H
1187	Thi(2)	H	H	H	3-Me-Ph	H
1188	Thi(2)	H	H	H	3-Me-Ph	H
1189	Thi(2)	H	H	H	3-MeO-Ph	H
1190	Thi(2)	H	H	H	3-MeO-Ph	H
1191	Thi(2)	H	H	H	Np(1)	H
1192	Thi(2)	H	H	H	Np(1)	H
1193	Thi(2)	H	H	H	Np(2)	H
1194	Thi(2)	H	H	H	Np(2)	H
1195	Thi(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H
1196	Thi(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H
1197	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
1198	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
1199	Thi(2)	H	H	H	Pip(2)	H
1200	Thi(2)	H	H	H	Pip(2)	H
1201	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H
1202	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H

74

75

1203	Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1204	Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	3	C
1205	Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1206	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1207	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	3	C
1208	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1209	Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1210	Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1211	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1212	Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1213	Thi(2)	H	H	H	3,5-dime-Isox(4)	H	1	2	C
1214	Thi(2)	H	H	H	3,5-dime-Isox(4)	H	1	4	C
1215	Thi(2)	H	H	H	3,5-dime-Isox(4)	H	1	2	N
1216	Thi(2)	H	H	H	3,5-dime-Isox(4)	H	1	4	N
1217	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
1218	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	3	C
1219	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
1220	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	N
1221	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	3	N
1222	Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	N
1223	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
1224	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	3	C
1225	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
1226	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	N
1227	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	3	N
1228	Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	N
1229	Thi(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
1230	Thi(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	3	C
1231	Thi(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
1232	Thi(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
1233	Thi(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	3	C
1234	Thi(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
1235	Thi(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
1236	Thi(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	3	C
1237	Thi(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
1238	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1239	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1240	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1241	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1242	4-Me-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1243	4-Me-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1244	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1245	4-Me-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1246	4-Me-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1247	4-Me-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1248	3-Me0-Thi(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1249	3-Me0-Thi(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1250	3-Me0-Thi(2)	H	H	H	4-F-Ph	H	1	2	C
1251	3-Me0-Thi(2)	H	H	H	4-F-Ph	H	1	4	C
1252	3-Me0-Thi(2)	H	H	H	2-Cl-Ph	H	1	2	C

76

1253	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	2-Cl-Ph	H	1	4	C
1254	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1	2	C
1255	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1	4	C
1256	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3-MeO-Ph	H	1	2	C
1257	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3-MeO-Ph	H	1	4	C
1258	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
1259	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
1260	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
1261	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
1262	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
1263	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
1264	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
1265	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
1266	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1267	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1268	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1269	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1270	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1271	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1272	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1273	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1274	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	2	C
1275	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	4	C
1276	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
1277	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
1278	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
1279	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
1280	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
1281	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
1282	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
1283	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
1284	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C
1285	3-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
1286	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1287	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1288	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1289	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1290	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1291	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1292	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1293	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1294	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1295	4-MeO-Thi(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1296	Thi(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1297	Thi(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1298	Thi(3)	H	H	H	Ph	H	1	2	N
1299	Thi(3)	H	H	H	Ph	H	1	4	N
1300	Thi(3)	H	H	H	4-F-Ph	H	1	2	C
1301	Thi(3)	H	H	H	4-F-Ph	H	1	4	C
1302	Thi(3)	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1	2	C

79

1303	Thi(3)	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1 4 C
1304	Thi(3)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1 2 C
1305	Thi(3)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1 4 C
1306	Thi(3)	H	H	H	3-Pr0-Ph	H	1 2 C
1307	Thi(3)	H	H	H	3-Pr0-Ph	H	1 4 C
1308	Thi(3)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1 2 C
1309	Thi(3)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1 4 C
1310	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1 2 C
1311	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1 4 C
1312	Thi(3)	H	H	H	Pip(2)	H	1 2 C
1313	Thi(3)	H	H	H	Pip(2)	H	1 4 C
1314	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1 2 C
1315	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1 4 C
1316	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 2 C
1317	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 3 C
1318	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 4 C
1319	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 2 N
1320	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 3 N
1321	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 4 N
1322	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 2 C
1323	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 4 C
1324	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 2 N
1325	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 4 N
1326	Thi(3)	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H	1 2 C
1327	Thi(3)	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H	1 4 C
1328	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 2 C
1329	Thi(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 4 C
1330	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 2 C
1331	Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 4 C
1332	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1 2 C
1333	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1 3 C
1334	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1 4 C
1335	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1 2 N
1336	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1 3 N
1337	Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H	1 4 N
1338	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1 2 C
1339	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1 3 C
1340	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1 4 C
1341	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1 2 N
1342	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1 3 N
1343	Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H	1 4 N
1344	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Ph	H	1 2 C
1345	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Ph	H	1 4 C
1346	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	4-F-Ph	H	1 2 C
1347	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	4-F-Ph	H	1 4 C
1348	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1 2 C
1349	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	2,4-diCl-Ph	H	1 4 C
1350	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1 2 C
1351	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	3-Me-Ph	H	1 4 C
1352	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	3-Pr0-Ph	H	1 2 C

81

1353	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	3-Pr0-Ph	H
1354	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrd(2)	H
1355	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrd(2)	H
1356	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
1357	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
1358	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pip(2)	H
1359	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pip(2)	H
1360	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H
1361	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H
1362	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H
1363	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrr(2)	H
1364	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
1365	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H
1366	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H
1367	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	4-F-1-Me-Pyrr(2)	H
1368	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H
1369	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H
1370	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
1371	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H
1372	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H
1373	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Thi(2)	H
1374	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H
1375	4-MeO-Thi(3)	H	H	H	Thi(3)	H
1376	Pyr(2)	H	H	H	Ph	H
1377	Pyr(2)	H	H	H	Ph	H
1378	Pyr(2)	H	H	H	2-F-Ph	H
1379	Pyr(2)	H	H	H	2-F-Ph	H
1380	Pyr(2)	H	H	H	3-Cl-Ph	H
1381	Pyr(2)	H	H	H	3-Cl-Ph	H
1382	Pyr(2)	H	H	H	2-I-Ph	H
1383	Pyr(2)	H	H	H	2-I-Ph	H
1384	Pyr(2)	H	H	H	4-Ne-Ph	H
1385	Pyr(2)	H	H	H	4-Ne-Ph	H
1386	Pyr(2)	H	H	H	3-Hx-Ph	H
1387	Pyr(2)	H	H	H	3-Hx-Ph	H
1388	Pyr(2)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H
1389	Pyr(2)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H
1390	Pyr(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H
1391	Pyr(2)	H	H	H	4-MeO-Ph	H
1392	Pyr(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H
1393	Pyr(2)	H	H	H	Pyrd(2)	H
1394	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
1395	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H
1396	Pyr(2)	H	H	H	Pip(2)	H
1397	Pyr(2)	H	H	H	Pip(2)	H
1398	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H
1399	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H
1400	Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H
1401	Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)	H
1402	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H

82

					83
1403	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)
1404	Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)
1405	Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)
1406	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)
1407	Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)
1408	Pyr(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)
1409	Pyr(2)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)
1410	Pyr(2)	H	H	H	Thi(2)
1411	Pyr(2)	H	H	H	Thi(2)
1412	Pyr(2)	H	H	H	Thi(3)
1413	Pyr(2)	H	H	H	Thi(3)
1414	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(2)
1415	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(2)
1416	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(3)
1417	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(3)
1418	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(4)
1419	Pyr(2)	H	H	H	Pyr(4)
1420	3-F-Pyr(2)	H	H	Ph	H
1421	3-F-Pyr(2)	H	H	Ph	H
1422	3-F-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)
1423	3-F-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)
1424	3-F-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)
1425	3-F-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)
1426	3-F-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)
1427	3-F-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)
1428	3-F-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)
1429	3-F-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)
1430	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Ph
1431	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Ph
1432	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)
1433	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)
1434	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)
1435	4-Me-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)
1436	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Ph
1437	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Ph
1438	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)
1439	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(2)
1440	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)
1441	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)
1442	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)
1443	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	Pyrr(3)
1444	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)
1445	5-MeO-Pyr(2)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)
1446	Pyr(3)	H	H	H	Ph
1447	Pyr(3)	H	H	H	Ph
1448	Pyr(3)	H	H	H	2-F-Ph
1449	Pyr(3)	H	H	H	2-F-Ph
1450	Pyr(3)	H	H	H	3-Cl-Ph
1451	Pyr(3)	H	H	H	3-Cl-Ph
1452	Pyr(3)	H	H	H	2-I-Ph

85

1453	Pyr(3)	H H H	2-1-Ph	H	1 4 C
1454	Pyr(3)	H H H	4-Me-Ph	H	1 2 C
1455	Pyr(3)	H H H	4-Me-Ph	H	1 4 C
1457	Pyr(3)	H H H	3-Hx-Ph	H	1 4 C
1458	Pyr(3)	H H H	2,4-diMe-Ph	H	1 2 C
1459	Pyr(3)	H H H	2,4-diMe-Ph	H	1 4 C
1460	Pyr(3)	H H H	4-MeO-Ph	H	1 2 C
1461	Pyr(3)	H H H	4-MeO-Ph	H	1 4 C
1462	Pyr(3)	H H H	Pyrd(2)	H	1 2 C
1463	Pyr(3)	H H H	Pyrd(2)	H	1 4 C
1464	Pyr(3)	H H H	1-Me-Pyrd(2)	H	1 2 C
1465	Pyr(3)	H H H	1-Me-Pyrd(2)	H	1 4 C
1466	Pyr(3)	H H H	Pip(2)	H	1 2 C
1467	Pyr(3)	H H H	Pip(2)	H	1 4 C
1468	Pyr(3)	H H H	1-Me-Pip(2)	H	1 2 C
1469	Pyr(3)	H H H	1-Me-Pip(2)	H	1 4 C
1470	Pyr(3)	H H H	Pyrr(2)	H	1 2 C
1471	Pyr(3)	H H H	Pyrr(2)	H	1 4 C
1472	Pyr(3)	H H H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 2 C
1473	Pyr(3)	H H H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 4 C
1474	Pyr(3)	H H H	Pyrr(3)	H	1 2 C
1475	Pyr(3)	H H H	Pyrr(3)	H	1 4 C
1476	Pyr(3)	H H H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 2 C
1477	Pyr(3)	H H H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 4 C
1478	Pyr(3)	H H H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1 2 C
1479	Pyr(3)	H H H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1 4 C
1480	Pyr(3)	H H H	Thi(2)	H	1 2 C
1481	Pyr(3)	H H H	Thi(2)	H	1 4 C
1482	Pyr(3)	H H H	Thi(3)	H	1 2 C
1483	Pyr(3)	H H H	Thi(3)	H	1 4 C
1484	Pyr(3)	H H H	Pyr(2)	H	1 2 C
1485	Pyr(3)	H H H	Pyr(2)	H	1 4 C
1 4 8 6	Pyr(3)	H H H	Pyr(3)	H	1 2
C					
1487	Pyr(3)	H H H	Pyr(3)	H	1 4 C
1488	Pyr(3)	H H H	Pyr(4)	H	1 2 C
1489	Pyr(3)	H H H	Pyr(4)	H	1 4 C
1490	4-Br-Pyr(3)	H H H	Ph	H	1 2 C
1491	4-Br-Pyr(3)	H H H	Ph	H	1 4 C
1492	4-Br-Pyr(3)	H H H	Pyrr(2)	H	1 2 C
1493	4-Br-Pyr(3)	H H H	Pyrr(2)	H	1 4 C
1494	4-Br-Pyr(3)	H H H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 2 C
1495	4-Br-Pyr(3)	H H H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 4 C
1496	4-Br-Pyr(3)	H H H	Pyrr(3)	H	1 2 C
1497	4-Br-Pyr(3)	H H H	Pyrr(3)	H	1 4 C
1498	4-Br-Pyr(3)	H H H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 2 C
1499	4-Br-Pyr(3)	H H H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 4 C
1500	4-Me-Pyr(3)	H H H	Ph	H	1 2 C
1501	4-Me-Pyr(3)	H H H	Ph	H	1 4 C
1502	4-Me-Pyr(3)	H H H	Pyrr(2)	H	1 2 C

86

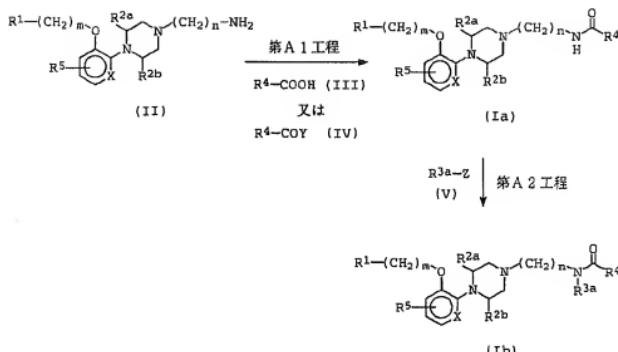
1503	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
1504	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1505	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1506	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1507	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1508	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1509	4-Me-Pyr(3)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1510	Pyr(4)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1511	Pyr(4)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1512	Pyr(4)	H	H	H	2-F-Ph	H	1	2	C
1513	Pyr(4)	H	H	H	2-R-Ph	H	1	4	C
1514	Pyr(4)	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	2	C
1515	Pyr(4)	H	H	H	3-Cl-Ph	H	1	4	C
1516	Pyr(4)	H	H	H	2-I-Ph	H	1	2	C
1517	Pyr(4)	H	H	H	2-I-Ph	H	1	4	C
1518	Pyr(4)	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	2	C
1519	Pyr(4)	H	H	H	4-Me-Ph	H	1	4	C
1520	Pyr(4)	H	H	H	3-Hx-Ph	H	1	2	C
1521	Pyr(4)	H	H	H	3-Hx-Ph	H	1	4	C
1522	Pyr(4)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H	1	2	C
1523	Pyr(4)	H	H	H	2,4-diMe-Ph	H	1	4	C
1524	Pyr(4)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	2	C
1525	Pyr(4)	H	H	H	4-MeO-Ph	H	1	4	C
1526	Pyr(4)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	2	C
1527	Pyr(4)	H	H	H	Pyrd(2)	H	1	4	C
1528	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	2	C
1529	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrd(2)	H	1	4	C
1530	Pyr(4)	H	H	H	Pip(2)	H	1	2	C
1531	Pyr(4)	H	H	H	Pip(2)	H	1	4	C
1532	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	2	C
1533	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pip(2)	H	1	4	C
1534	Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1535	Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1536	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1537	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1538	Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1539	Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1540	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1541	Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1542	Pyr(4)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	2	C
1543	Pyr(4)	H	H	H	3,5-diMe-Isox(4)	H	1	4	C
1544	Pyr(4)	H	H	H	Thi(2)	H	1	2	C
1545	Pyr(4)	H	H	H	Thi(2)	H	1	4	C
1546	Pyr(4)	H	H	H	Thi(3)	H	1	2	C
1547	Pyr(4)	H	H	H	Thi(3)	H	1	4	C
1548	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	2	C
1549	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(2)	H	1	4	C
1550	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	2	C
1551	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(3)	H	1	4	C
1552	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	2	C

1553	Pyr(4)	H	H	H	Pyr(4)	H	1	4	C
1554	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1555	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Ph	H	1	4	C
1556	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1557	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	4	C
1558	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	2	C
1559	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1560	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1561	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	4	C
1562	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	2	C
1563	2-Cl-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1564	2-Me-Pyr(4)	H	H	H	Ph	H	1	2	C
1565	2-Hx-Pyr(4)	Me	H	H	Ph	H	1	4	C
1566	2-PrO-Pyr(4)	H	Hx	H	Pyrr(2)	H	1	2	C
1567	2-PnO-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(2)	Bu	1	4	C
1568	2-HO-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	Hx	1	2	C
1569	2-Octo-O-Pyr(4)	Bu	Bu	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	4	C
1570	2-PrO-Pyr(4)	H	Hx	H	Pyrr(3)	H	1	2	C
1571	2-PnO-Pyr(4)	H	H	H	Pyrr(3)	Bu	1	4	C
1572	2-HO-Pyr(4)	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	Hx	1	2	C15
73	2-Octo-O-Pyr(4)	Bu	Bu	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	4	C
1574	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1	3	C
1575	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1	3	C
1576	2-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1	3	C
1577	2-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1	3	C
1578	2-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1	3	C
1579	2-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1	3	C
1580	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	5-Cl	1	2	C
1581	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	5-Cl	1	4	C
1582	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-Cl	1	2	C
1583	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-Cl	1	4	C
1584	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	5-Cl	1	2	C
1585	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	5-Cl	1	4	C
1586	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	5-Cl	1	2	C
1587	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	5-Cl	1	4	C
1588	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	5-Cl	1	2	C
1589	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	5-Cl	1	4	C
1590	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	5-Cl	1	2	C
1591	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	5-Cl	1	4	C
1592	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	5-Cl	1	2	C
1593	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	5-Cl	1	4	C
1594	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	5-Me	1	2	C
1595	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	5-Me	1	4	C
1596	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-Me	1	2	C
1597	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-Me	1	4	C
1598	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	5-Me	1	2	C
1599	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	5-Me	1	4	C
1600	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	5-Me	1	2	C
1601	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	5-Me	1	4	C
1602	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	5-Me	1	2	C

						92	
91							
1603	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	5-Me	1 4 C
1604	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	5-Me	1 2 C
1605	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	5-Me	1 4 C
1606	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	5-Me	1 2 C
1607	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	5-Me	1 4 C
1608	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	5-MeO	1 2 C
1609	3-MeO-Ph	H	H	H	Ph	5-MeO	1 4 C
1610	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-MeO	1 2 C
1611	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	5-MeO	1 4 C
1612	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	5-MeO	1 2 C
1613	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	5-MeO	1 4 C
1614	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	5-MeO	1 2 C
1615	3-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	5-MeO	1 4 C
1616	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	5-MeO	1 2 C
1617	3-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	5-MeO	1 4 C
1618	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	5-MeO	1 2 C
1619	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	5-MeO	1 4 C
1620	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	5-MeO	1 2 C
1621	3-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	5-MeO	1 4 C
1622	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 3 C
1623	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 3 C
1624	4-MeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 3 C
1625	4-MeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 3 C
1626	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1 3 C
1627	4-MeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1 3 C
1628	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 2 C
1629	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 3 C
1630	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Ph	H	1 4 C
1631	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 2 C
1632	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 3 C
1633	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(2)	H	1 4 C
1634	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 2 C
1635	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 3 C
1636	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(2)	H	1 4 C
1637	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 2 C
1638	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 3 C
1639	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Pyrr(3)	H	1 4 C
1640	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 2 C
1641	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 3 C
1642	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	1-Me-Pyrr(3)	H	1 4 C
1643	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1 2 C
1644	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1 3 C
1645	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(2)	H	1 4 C
1646	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1 2 C
1647	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1 3 C
1648	3,4-diMeO-Ph	H	H	H	Thi(3)	H	1 4 C

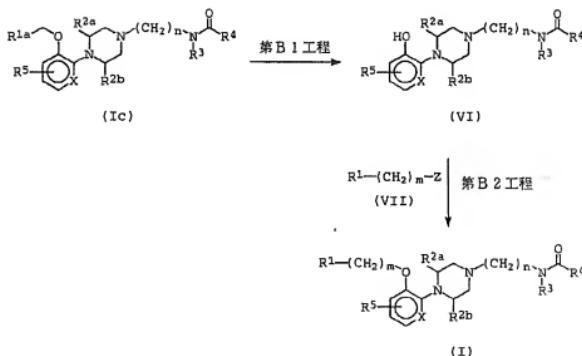
【0039】本発明の一般式(1)を有するビペラジン
誘導体において、好適な化合物としては、1、4、5、
6、7、12、24、32、62、66、99、10 50 9、170、171、181、186、196、19
0、103、104、111、119、124、13
4、140、141、155、160、161、16
6、170、171、181、186、196、19

- 8、208、243、244、251、252、26
 0、292、304、383、444、445、44
 6、449、451、479、482、483、48
 4、492、493、494、499、501、50
 6、515、530、546、588、688、69
 8、699、868、869、958、995、102
 3、1028、1031、1066、1182、120
 5、1206、1207、1208、1217、121
 8、1219、1234、1249、1268、126
 9、1276、1296、1297、1306、131
 10
 6、1322、1332、1334、1338、134
 0、1345、1365、1511、1575、157
 7、1584、1585、1589、1598、161
 2、1617、1634、1636又は1641を挙げ
 ことができる。
 【0040】更に好適な化合物としては、1、5、6、
 7、103、104、124、134、140、14
 1、155、160、161、198、251、25
 2、444、445、446、449、451、48
 2、483、484、492、493、494、49
 9、698、699、1023、1028、1182、
 1205、1206、1207、1208、1217、
 1219、1268、1269、1276、1297、
 1306、1322、1334、1340、1365、
 1598、1617又は1634を挙げることができ
 る。
 【0041】特に好適な化合物としては、
 例示化合物番号1：N-(2-(4-(2-ベンジ
 ロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベン
 ズアミド。
 例示化合物番号7：N-(4-(4-(2-ベンジ
 ロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベン
 ズアミド。
 例示化合物番号124：1H-ピロール-2-カルボ
 ナ酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペ
 ラジン-1-イル)ブチルアミド。
 例示化合物番号141：1-メチル-1H-ピロール
 -2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェ
 ニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド。
 例示化合物番号444：N-(2-(4-(2-
 (3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-
 1-イル)エチル)ベンズアミド。
 例示化合物番号445：N-(3-(4-(2-
 (3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-
 1-イル)ブロピル)ベンズアミド。
 例示化合物番号446：N-(4-(4-(2-
 (3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-
 1-イル)ブチル)ベンズアミド。
 (3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-
 1-イル)ブチル)ベンズアミド、
 例示化合物番号482：1-メチル-1H-ピロ
 ル-2-カルボン酸2-(4-(2-(3-メトキシベ
 ンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチル
 アミド、
 例示化合物番号484：1-メチル-1H-ピロ
 ル-2-カルボン酸2-(4-(2-(3-メトキシベ
 ンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル
 アミド、
 例示化合物番号1206：1-メチル-1H-ピロ
 ル-2-カルボン酸2-(4-(2-(チオフェン-
 2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)
 エチルアミド、
 例示化合物番号1207：1-メチル-1H-ピロ
 ル-2-カルボン酸3-(4-(2-(チオフェン-
 2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)
 ブロピルアミド、
 例示化合物番号1208：1-メチル-1H-ピロ
 ル-2-カルボン酸4-(4-(2-(チオフェン-
 2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)
 ブチルアミド、
 例示化合物番号1219：チオフェン-2-カルボ
 ナ酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキ
 シ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド、
 例示化合物番号1322：1-メチル-1H-ピロ
 ル-2-カルボン酸2-(4-(2-(チオフェン-
 3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)
 エチルアミド、
 30 例示化合物番号1334：チオフェン-2-カルボ
 ナ酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキ
 シ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド、
 例示化合物番号1340：チオフェン-3-カルボ
 ナ酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキ
 シ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド、
 又は
 例示化合物番号1365：1-メチル-1H-ピロ
 ル-2-カルボン酸4-(4-(2-(4-メトキシ
 チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジ
 ン-1-イル)ブチルアミドを挙げることができる。
 【0042】
 【発明の実施の形態】本発明の化合物の製造方法を以下
 に示す。
 【0043】
 【化5】



【0044】 [B速]

卷六【化6】



【0045】上記式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 m 、 n 及び X は、前述したものと同意義を示し、 R^{1a} は、 $C_{1a} - C_{1b}$ アリール基または同一又は異なって置換基群 a より選択される置換基を1乃至3個有する $C_{1a} - C_{1b}$ アリール基を示し（上記「 $C_{1a} - C_{1b}$ アリール基」、「同一又は異なって置換基群 a より選択される置換基を1乃至3個有する $C_{1a} - C_{1b}$ アリール基」及び「置換基群 a 」は前述したものと同意義を示す。）、 R^{2a} は $C_{2a} - C_{2b}$ アルキル基（前述したるものと同意義を示す）。

す。) を示し、Yはハロゲン原子を示し、Zは脱離基を示す。

【0046】Yの「ハロゲン原子」は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり得、好適には弗素原子又は塩素原子である。

【0047】Zの「脱離基」は、通常、求核性脱離基として脱離する基であれば特に限定はないが、例えば、塩素原子、臭素原子又はハロゲン原子のようなハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基

プロパンスルホニルオキシ基又はブタンスルホニルオキシ基のような C₁—C₂ アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、2, 2, 2—トリクロロエタンスルホニルオキシ基、3, 3, 3—トリプロモプロパンスルホニルオキシ基又は、4, 4, 4—トリフルオロブタンスルホニルオキシ基のような、ハロゲノ C₁—C₂ アルカンスルホニルオキシ基；或はベンゼンスルホニルオキシ基、 α -ナフチルスルホニルオキシ基、 β -ナフチルスルホニルオキシ基、 p -トルエンスルホニルオキシ基、4- t -ブチルベンゼンスルホニルオキシ基、メチレンスルホニルオキシ基又は 6-エチル- α -ナフチルスルホニルオキシ基のような、C₁—C₂ アルキルを 1 乃至 3 個有してもよい C₁—C_n アリールスルホニルオキシ基であり得、好適には、ハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、2, 2, 2—トリクロロエタンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基又はメチレンスルホニルオキシ基であり、更に好適には、塩素原子、臭素原子、沃素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、 p -トルエンスルホニルオキシ基又はメチレンスルホニルオキシ基であり、特に好適には、塩素原子、臭素原子、沃素原子又は沃素原子である。

【0048】A 法は一般式 (I a) を有する化合物及び一般式 (I b) を有する化合物を製造する方法である。

【0049】第 A1 工程 (縮合)

本工程は、不活性溶媒中、一般式 (I I I) を有する化合物又はその反応性誘導体 [酸ハライド類 (I V)、混合酸無水物類又は活性エステル類] と一般式 (I I) を有する化合物又はその酸付加塩 (例えば、塩酸塩、硝酸塩又は硫酸塩のような鉱酸塩) を反応させ、化合物 (I a) を製造する工程であり、ペブチド合成法における常法、例えば、酸ハライド法、活性エステル法、混合酸無水物法又は縮合法 (好適には混合酸無水物法) によって行われる。

【0050】酸ハライド法は、不活性溶媒中、化合物 (I I I) をハロゲン化剤 (例えば、チオニルクロリド、ショウウ酸クロリド又は五塗化リン等) と反応させ、酸ハライドを製造するかは公知の酸ハライド (I V) を、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下 (好適には塩基存在下) 、化合物 (I I) 又はその酸付加塩と反応させることにより達成される。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；或は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ビリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチル

アニリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタ (D A B C O) 又は 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデケ-7-エン (D B U) のような有機アミン類であり得、好適には有機アミン類 (特にトリエチルアミン) である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限はないが、例えば、ヘキサン、ヘブタン、リゴロイソ又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシリレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塗化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのような二トリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド (H M P A) 又はヘキサメチルホスホラストリアミド (H M P T) のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはエーテル類 (特にテトラヒドロフラン) である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、ハロゲン化剤と化合物 (I I I) との反応及び酸ハライドと化合物 (I I) との反応共、通常 -20°C 乃至 100°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、両反応とも、通常 10 分間乃至 1 時間であり、好適には 3 分間乃至 5 時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えた後、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、或は反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒 (例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等) を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0051】活性エステル法は、不活性溶媒中、化合物 (I I I) を活性エステル化剤と反応させ、活性エステルを製造した後、不活性溶媒中、化合物 (I I) と反応させることによって行われる。両反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塗化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチキシエタ

ン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド(HMPA)又はヘキサメチルホスホラストリアミド(HMPT)のようなアミド類；或はアセトニトリルのような二トリル類であり得、好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)又はアミド類(特にジメチルホルムアミド)である。使用される活性エスチル化剤は、例えば、N-ヒドロキシサクシンimid、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又はN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシimidののようなN-ヒドロキシ化合物或はジピリジルジスルフィドののようなジスルフィド化合物であり得、活性エスチル化反応は、ジシクロヘキシカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィンののような縮合剤の存在下に好適に行われる。反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常、活性エスチル化反応では、-70℃乃至150℃(好適には-10℃乃至100℃)であり、活性エスチル化化合物と化合物(11)の反応では-20℃乃至100℃(好適には0℃乃至50℃)である。反応に要する時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、両反応とともに、通常、30分間乃至80時間(好適には1時間乃至4時間)である。反応終了後、本工程の目的化合物は、酸ハライド法の場合と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0052】混合酸無水物法は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物(11)と混合酸無水物化剤を反応させ、混合酸無水物を製造した後、不活性溶媒中、混合酸無水物と化合物(11)を反応させることにより行われる。混合酸無水物を製造する反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する物であれば特に限はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンののようなハログエン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或はホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド(HMPA)又はヘキサメチルホスホラストリアミド(HMPT)のようなアミド類であり得、好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。混合酸無水物と化合物(11)の反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常-30℃乃至100℃(好適には0℃乃至80℃)である。混合酸無水物と化合物(11)の反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常5分間乃至24時間(好適には10分間乃至5時間)である。反応終了後、本工程の目的化合物は、酸ハライド法の場合と同様に、常法に従つて反応混合物から採取される。

【0053】縮合法は、不活性溶媒中、縮合剤存在下、化合物(11)と化合物(111)を反応させることによって行われる。使用される縮合剤は、例えば、ジシクロヘキシカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又は1-メチル-2-クロロ-ビリジニウムヨージド-トリエチルアミンを挙であり得、好適にはジシクロヘキシカルボジイミドである。本反応は、前記の活性エスチル化剤を製造する反応と同様の条件下で行うことができる。反応終了後、本工程の目的化合物は、酸ハライド法の場合と同様に、常法に従つて反応混合物から採取される。

【0054】第A2工程 (アルキル化)

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物(1a)を一般式(V)を有する化合物と反応させ、化合物(1b)を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を

阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘブタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストニアミド（HMPT）のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アミド類（特にジメチルホルムアミド）である。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブロキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようないチウムアルキルアミド類を挙げることができ、好適には、アルキルリチウム類（特にブチルリチウム）である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10°C乃至100°Cであり、好適には0°C乃至50°Cである。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至1時間であり、好適には30分間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、或は反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0055】B法は化合物（I）を別途に製造する方法である。

【0056】第B1工程（脱保護）

本工程は、一般式（1c）を有する化合物の水酸基の保護基でもあり得る、ベンジル基或は、同一又は異なって

置換基群 α より選択される置換基を1乃至3個有するベンジル基を除去し、一般式（V1）を有する化合物を製造する工程である。ベンジル基等の除去については、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス、第2版、T. W. グリーン・アンド・P. G. M. ワット、ジョン・ワiley・アンド・サンズ・インク [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts; John Wiley & Sons, Inc.] に記載される方法に従い行なうことができるが、例えば、不活性溶媒中、還元剤と反応させることにより行われる。還元剤との反応に使用される溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパンオール、イソブロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類或はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジメトキシエタンのようなエーテル類であり得、好適にはアルコール類（特にエタノール）である。使用される還元剤は、例えば水素（Pd等を触媒として用いる）であり得、好適にはPd触媒存在下の水素である。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、0°C乃至80°Cであり、好適には10°C乃至50°Cである。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至1時間であり、好適には2時間乃至5時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒を濾去し、溶媒を留去することにより、目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第B2工程（縮合）

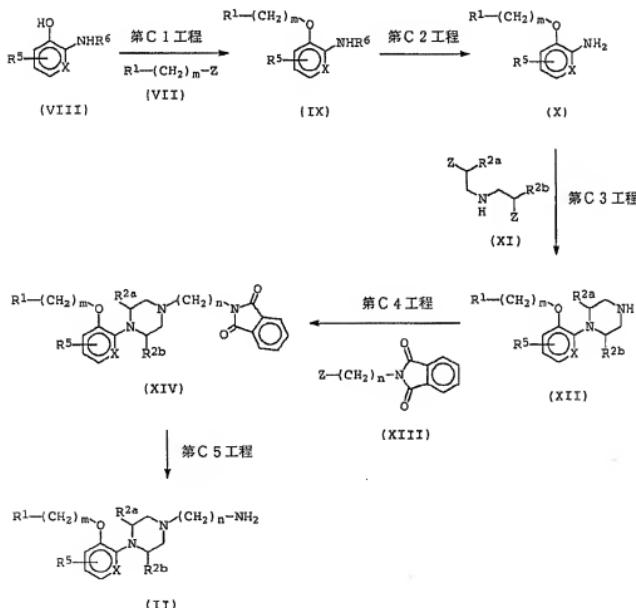
- 30 本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（V1）を一般式（V11）を有する化合物と反応させ、化合物（1）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、第A2工程と同様のものであり得、好適にはアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウム t -ブロキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブロキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ビリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ビリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシ

クロ [2, 2, 2] オクタン (DABCO) 又は 1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ-7-エン (DBU) のような有機アミン類; メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類; リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシリドのようなリチウムアルキルアミド類を挙げることができ、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸カリウム）である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -10°C 乃至 100 °C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。反応時間は 10 分間乃至 1 時間であり、好適には 30 分間乃至 5 時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、第 A 2 工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0057】原料化合物 (III)、(III')、(IV)、(V)、(VI) 及び (VII) は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。また、原料化合物 (III) は、以下の方法によっても製造される。

【0058】

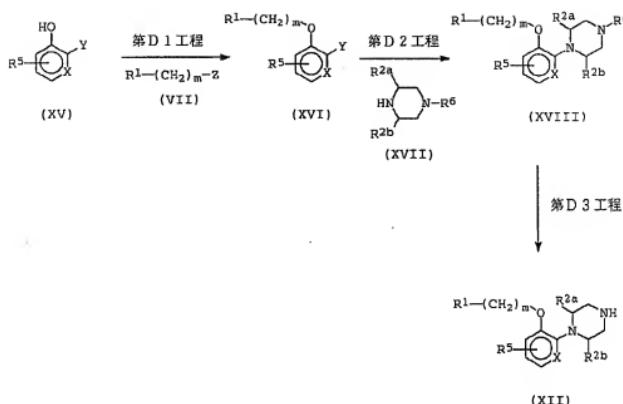
【化7】



【0059】

【化8】

[D法]



【0060】

[E法]

* * 【化9】



【0061】上記に於て、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、 X 、 Y 及び Z は前述したものと同意義を示し、 R^5 はアミノ基の保護基を示す。

【0062】 R^6 の「アミノ基の保護基」は、有機合成化学の分野でよく知られたものなら、特に限定されないが、例えば、ホルミル基、セチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ベンタノイル基、ビパロイル基、バレリル基、イソバレリル基又はヘキサノイル基のような C_1-C_6 アルカノイル基；クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、3-フルオロプロピオニル基、4-, 4-ジクロロブチリル基、メトキシアセチル基、ブトキシアセチル基、エトキシアセチル基又はプロポキシブチリル基のような、ハロゲン若しくは C_1-C_6 アルコキシで置換された C_1-C_6 アルカノイル基；アクリロイル基、プロピオニル基、メタクリロイル基、クロロノノイル基又はイソクロロノノイル基のような不飽和 C_1-C_6 アルカノイル基；ベンゾイル基、 α -ナフチル基、 β -ナフチル基、2-フルオロベンゾイル基、2-ブロモベンゾイル基、2-, 4-ジクロロベ

ンゾイル基、6-クロロ- α -ナフチル基、4-トルオイル基、4-ブロビルベンゾイル基、4-t-ブチルベンゾイル基、2-, 4-, 6-トリメチルベンゾイル基、6-エチル- α -ナフチル基、4-アニソイル基、4-ブロボキシベンゾイル基、4-t-ブチキシベンゾイル基、6-エトキシ- α -ナフチル基、2-エトキシカルボニルベンゾイル基、4-t-ブチカルボニルベンゾイル基、6-メトキシカルボニル- α -ナフチル基、4-フェニルベンゾイル基、4-フェニル- α -ナフチル基、6- α -ナフチルベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、2-ニトロベンゾイル基又は6-ニトロ- α -ナフチル基のような、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アリール又はニトロで置換されてもよい C_1-C_{10} アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブロモキシカルボニル基、s-ブロキシカルボニル基、t-ブチキシカルボニル基、クロロメトキシカルボニル基、2-, 2-, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-, 2-

ルボニル基、2-フルオロプロポキシカルボニル基、2-ブロモ-t-ブトキシカルボニル基、2,2-ジブロモ-t-ブトキシカルボニル基、トリエチルシリルメトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、4-トリプロピルシリルブトキシカルボニル基又はt-ブチルジメチルシリルプロポキシカルボニル基のようないか、ハロゲン又はトリC₁-C₄アルキルシリルで置換されてもよいC₁-C₄アルコキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、1,3-ブタジエニルオキシカルボニル基又は2-ペニテニルオキシカルボニル基のようないか-C₁-C₄アルケニルオキシカルボニル基；フタロイル基のようないかリールジカルボニル基；ベンジル基、α-ナフチルメチル基、β-ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、α-ナフチルジフェニルメチル基又は9-アントラセンリメチル基のようないかアラルキル基；或はベンジルオキシカルボニル基、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、α-ナフチルメチルオキシカルボニル基、β-ナフチルメチルオキシカルボニル基、9-アントラセンリメチルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基又はp-ニトロベンジルオキシカルボニル基のようないか、C₁-C₄アルキルオキシカルボニル基であり得、好適には、C₁-C₄アルカノイル基；トリフルオロアセチル基；メトキシアセチル基；ベンゾイル基；α-ナフチル基；β-ナフチル基；アニソイル基；ニトロベンゾイル基；C₁-C₄アルコキシカルボニル基；メトキシカルボニル基；エトキシカルボニル基；t-ブトキシカルボニル基；2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基；トリエチルシリルメトキシカルボニル基；2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル基；アリルオキシカルボニル基；フタロイル基；ベンジル基；ベンジルオキシカルボニル基；又はニトロベンジルオキシカルボニル基であり、更に好適には、C₁-C₄アルカノイル基又はC₁-C₄アルコキシカルボニル基であり、特に好適にはホルミル基、アセチル基又はプロピオニル基である。

【0063】C法は化合物(I)を製造する方法である。

【0064】第C1工程 (縮合)

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、一般式(VII)を有する化合物を、化合物(VII)と反応させ、一般式(X)を有する化合物を製造する工程であり、第B2工程と同様の条件下で行うことができる。

【0065】第C2工程 (アミノ基の脱保護)

本工程は、不活性溶媒中、化合物(X)のアミノ基の保護基(R⁵)を除去し、一般式(X)を有する化合物を製造する工程である。アミノ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

【0066】アミノ基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-ブロモ-t-ブトキシカルボニル基、2,2-ジブロモ-t-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、9-アントラセンリメチルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基又はp-ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去去すことができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸のようないか得、好適には塩酸である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘブタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようないかロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようないかエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようないかエスチル類；メタノール、エタノール、ブロノール、イソブロノール又はブタノールのようないかアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド(HMPA)又はヘキサメチルホスホラストリアミド(HMPT)のようないかアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようないかスルホキシド類；硫酸又は酢酸のようないか脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、更に好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン又はジオキサン)、アルコール類(特にエタノール)、脂肪酸類(特に酢酸)或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-10°C乃至150°Cであり、好適には30°C乃至100°Cである。反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分乃至20時間であり、好適には10分間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去した後、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて

乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0067】アミノ基の保護基がアルカノイル類、アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル類、アルケニルオキシカルボニル類、アリールジカルボニル類、アラルキル類又はアラルキロオキシカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水素溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブートキシド又はリチウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカバタンナトリウム又はエチルメルカバタンナトリウムのようなメルカバタンアルカリ金属類；ヒドラジン；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ビリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ビリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタノン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタノン(DABC)O又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケーチ-7エン(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム)、アルカリ金属水酸化物類(特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム)、アルカリ金属アルコキシド類(特にナトリウムエトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムt-ブートキシド)或は有機アミン類(特にヒドラジン又はメチルアミン)である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロラン、ジオキサン、ジメトキシタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド(HMPA)

又はヘキサメチルホスホラストリアミド(HMPT)のようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類(特にテトラヒドロラン又はジオキサン)、アルコール類(特にメタノール、エタノール)、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常-10°C乃至150°Cであり、好適には0°C乃至50°Cである。反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常30分乃至2時間であり、好適には1時間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0068】尚、アミノ基の保護基がターシャリープキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物(好適にはトリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルオクダイド又はトリメチルシリルトリフルオロエタノルホネート)又はルイス酸(好適には塩化アルミニウム)と処理することによっても除去することができる。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロラン又はジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特にメチレンクロリド、クロロホルム)又はニトリル類(特にアセトニトリル)である。反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によつて変化するが、通常-20°C乃至100°Cであり、好適には0°C乃至50°Cである。反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常10分乃至10時間であり、好適には30分乃至3時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従つて反応混合物から採取される。例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物

が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0069】尚 アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合、特に、後述のアラルキル基等の場合の接触還元反応による除去方法と同様に除去することができる。即ちパラジウム、及びトリフェニルスズフイン又はニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

【0070】アミノ基の保護基が、アラルキル基又はC₁—C₂アラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される溶媒は、本反応に閥与しないものであれば特に限はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又はイソブロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限はないが、例えば、パラジウム—炭素、ラネニッケル、ロジウム—酸化アルミニウム又はパラジウム—硫酸バリウムであり得、好適には、パラジウム—炭素又はラネニッケルである。圧力は、特に限はないが、通常1気圧乃至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常0°C乃至100°Cであり、好適には10°C乃至50°Cである。反応時間は原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常15分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至3時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒を濾去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

一等によって更に精製できる。

【0071】酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に閥与しないものであれば特に限はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPT）のようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）、ケトン類（特にアセトン）又はアミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）或はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（CAN）又は2,3-ジクロロ-5,6-ジアシナノ-2-ペンゾキノン（DDQ）であり得、好適には、アンモニウムセリウムナイトレイト（CAN）又は2,3-ジクロロ-5,6-ジアシナノ-2-ペンゾキノン（DDQ）である。反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常0°C乃至150°Cであり、好適には10°C乃至50°Cである。反応時間は化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常15分間乃至24時間であり、好適には30分間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤を濾去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0072】第C3工程（環化）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（X）を一般式（X-I）を有する化合物と反応させ、一般式（X-II）を有する化合物を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチキシエタン又はジエチレングリ

コールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール又はターシャリーブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストアミド（HMPt）のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類（特にターシャリーブタノール）である。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブロトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカバナンナトリウム又はエチルメルカバナンナトリウムのようなメルカバナンアルカリ金属類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ビリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ビリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケ-7-エン（DBU）のような有機アミン類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシリアルミドのようなりチウムアルキルアミド類であり得、好適にはアルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10°C乃至150°Cであり、好適には50°C乃至100°Cである。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には30分間乃至12時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。尚、化合物（XII）のビペラジン環を構成する2級アミンに保護基（好適にはアセチル基）をかけた後、単離精製し、次いで該保護基を脱保護することにより、本工程の目的化合物を精製することもできる。

【0073】第C4工程（総合）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（XI I）を一般式（XIII I）を有する化合物と反応させ、

一般式（XIV）を有する化合物を製造する工程であり、第B2工程と同様の条件下で行うことができる。

【0074】第C5工程（フタル基の除去）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（XIV）を塩基と反応させ、化合物（XI I）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘブタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソブタノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストアミド（HMPt）のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類、水或は上記有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適にはアルコール類（特にエタノール）である。使用される塩基は、通常、ガブリエル合成（Gabriel synthesis）に於けるフタルイミド基の加水分解に用いられるものであれば、特に限るがなく用いることができるが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又はヒドライジン又は含水ヒドライジンのようなヒドライジン類であり得、好適にはヒドライジン-水和物である。反応温度は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常-10°C乃至150°Cであり、好適には30°C乃至100°Cである。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至12時間であり、好適には30分間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0075】D法は、C法の中間体化合物である化合物（XI I）を別途に製造する方法である。

【0076】第D1工程（総合）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、一般式（XV）を有する化合物を化合物（VII I）と反応させ、一般式（XVI I）を有する化合物を製造する工程であり、第B2工程と同様の条件下で行うことができる。

【0077】第D2工程（総合）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（XVI I）を一般式（XVII I）を有する化合物と反応させ、一般式（XVIII I）を有する化合物を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解

するものであれば特に限はないが、例えば、第A2工程と同様のものであり得、好適にはエーテル類（特にジエチレングリコールジメチルエーテル）である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0°C乃至200°Cであり、好適には100°C乃至170°Cである。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0078】第D3工程（アミノ基の脱保護）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（XVII）のアミノ基の保護基（R⁶）を除去し、化合物（XI I）を製造する工程であり、第C2工程と同様の条件下で行うことができる。

【0079】E法は、C法に於ける中間体化合物である、一般式（XI I a）を有する化合物を別途に製造する方法である。

【0080】第E1工程（結合）

本工程は、化合物（XVII）をビペラジンと反応させ、化合物（XI I a）を製造する工程である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常30°C乃至200°Cであり、好適には100°C乃至150°Cである。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至12時間であり、好適には10分間乃至3時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0081】原料化合物（VII）、（XI）、（XI I）、（XIII）、（XV）及び（XVII）は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。本発明のビペラジン誘導体（I）は、優れた5-HT受容体拮抗作用及び5-HT₁受容体作動作用を併せ持ち、且つ、毒性も弱いので、医薬【特に精神神経症状の治療剤又は予防剤（特に治療剤）】として有用である。

【0082】本発明の化合物（I）又はその葉理上許容される塩類を医薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤等による非経口的に投与することができる。

【0083】これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、α-デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチル

セルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；ブルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミニウムマグネシウムのような珪酸塩類；リン酸カルシウムのようなリン酸塩類；炭酸カルシウムのような炭酸塩類；硫酸カルシウムのような硫酸塩類等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルビロリドン；マグロゴール等）、崩壊剤（例えば、前記の賦形剤；クロスカルボマークナトリウム、カルボキシメチルスターーナトリウム、架橋ポリビニルビロリドンのような化学修飾された、デンプン、セルロース誘導体等）、消泡剤（例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウのようなラックス類；硼酸；グリココール；フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩類；硫酸ナトリウムのような硫酸塩類；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩類；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；ソルビン酸等）、嬌味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）、希釈剤、注射剤用溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当り下限1mg（好適には、10mg）、上限2000mg（好適には、4000mg）を、静脈内投与の場合には、1回当り下限0.1mg（好適には、1mg）、上限5000mg（好適には、3000mg）を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【0084】以下に、実施例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0085】
【実施例】
実施例1
N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド（例示化合物番号：7）
(a) N-(2-ベンジロキシフェニル)アセトアミド
2-ヒドロキシアセトアミド8.0g(5.3mmol)
のN,N-ジメチルホルムアミド(8.0mL)溶液を、窒素氣流下炭酸カリウム22.0g(1.59mmol)

1) の N, N-ジメチルホルムアミド (120 mL) 混濁液に氷冷下滴下した。次いでプロモメチルベンゼン 7.6 mL (6.4 mmol) を滴下し、室温に昇温した後2時間反応させた。反応溶液を氷冷水中に注ぎ、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去した。これを酢酸エチル及びヘキサンによって再結晶し N-(2-ベンジロキシフェニル) アセトアミド 1.8 g (9.2%)を得た。

【0086】(b) 2-ベンジロキシフェニルアミン 実施例1 (a) で得られた N-(2-ベンジロキシフェニル) アセトアミド 1.1 g 8 g (4.9 mmol) をエタノール 200 mL に溶解させ、6規定塩酸水溶液を 10.0 mL 加え、2時間加熱還流させた。反応溶液を室温に冷却し炭酸水素ナトリウムを加え中和した後、減圧下溶媒を溜去した。次いで、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマグラフィーにより精製し 2-ベンジロキシフェニルアミン 9.3 g (9.5%)を得た。

【0087】(c) 1-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン 実施例1 (b) で得られた 2-ベンジロキシフェニルアミン 1.1 g (5.8 mmol) を t-ブータノール 1.1 0 mL に溶解させ、ビス(2-クロロエチル)アミン 塩酸塩 1.5 g (8.7 mmol) を加え、8時間加熱還流させた。反応溶液を室温まで冷却した後、炭酸ナトリウム 2.5. 5 g (2.32 mmol) を加え、24時間加熱還流させた。反応溶液をセリウムを用いてろ過した後、ろ液を減圧下留去した。得られた残渣をビリジン 2.8 g (3.47 mmol) に溶解させ、氷冷下無水酢酸 1.7. 7 g (1.73 mmol) を滴下し、室温に昇温した後1時間反応させた。反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマグラフィーにより精製し、1-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン 1.3. 8 g (7.6%)を得た。

【0088】(d) 1-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン 実施例1 (c) で得られた 1-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン 1.6 g (5.2 mmol) に6規定塩酸水溶液 100 mL を加え、1時間加熱還流させた。氷冷後7規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、水層を塩化メチレンで抽出した後、有機層を水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去し、1-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン 1.4 g (10.0%)を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

【0089】(e) 2-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)イソイソ

ンドール-1, 3-ジオン

実施例1 (d) で得られた 1-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン 1.02 g (3.8 mmol) を、窒素氣流下 N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL に溶解させ、炭酸カリウム 0.62 g (4.5 mmol) 及び 2-(4-ブロモブチル)イソインドール-1, 3-ジオン 1.27 g (4.5 mmol) を順次加え、100°Cで2時間反応させた。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマグラフィーにより精製し、2-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)イソインドール-1, 3-ジオン 1.40 g (7.8%)を得た。

【0090】(f) 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン

実施例1 (e) で得られた 2-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)イソインドール-1, 3-ジオン 1.31 g (2.8 mmol) をエタノール 20 mL に溶解させ、ビラジン 1 水和物 (8.0%) 0.36 mL (6.0 mmol) を加え、2時間加熱還流させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、減圧下溶媒を溜去した。次いで、水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去し、4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン 0.89 g (9.4%)を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

【0091】(g) N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例1 (f) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン 1.1 2 mg (0.33 mmol) をテトラヒドロフラン 1 mL に溶解させ、トリフォチルアミン 4.3 mg (0.36 mmol) を加え、氷冷後ベンゾイルクロリド 5.0 mg (0.36 mmol) を滴下し、室温に昇温し 10 分間反応させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマグラフィーにより精製し、N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド 1.17 mg (8.0%) を結晶として得た。

融点：114-116°C；

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.58-1.78(m, 4H), 2.45(t, J=6.8Hz, 2H), 2.50-2.70(m, 4H), 3.00-3.20(m, 4H), 3.49(q, J=6.1Hz, 2H), 5.12(s, 2H), 6.63-6.75(m, 1H), 6.88-7.04(m, 4H), 7.28-7.52(m, 8H), 7.73-7.85(m, 2H)。

【0092】実施例2

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド
(例示化合物番号: 171)

実施例1 (f) で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1

(g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 93-94°C ;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.60-1.73(m, 4H), 2.46(t, J=6.6Hz, 2H), 2.55-2.70(m, 4H), 3.10-3.20(m, 4H), 3.41-3.51(m, 2H), 5.13(s, 2H), 6.33-6.43(m, 1H), 6.86-7.00(m, 4H), 7.04-7.09(m, 1H), 7.27-7.50(n, 7H)。

【0093】実施例3

N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1)

(a) 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン

実施例1 (d) で得られた4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン及び2-(2-ブロモエチル)イソイントール-1, 3-ジオキサンを、実施例1 (e)、次いで実施例1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0094】(b) N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド

実施例3 (a) で得られた2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びベンゾイルクロリドを、実施例1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 126-128°C ;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.62-2.71(m, 6H), 3.13-3.22(m, 4H), 3.59(q, J=5.5Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.83-6.91(m, 1H), 6.92-7.01(m, 4H), 7.30-7.54(m, 8H), 7.76-7.82(m, 2H)。

【0095】実施例4

チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド
(例示化合物番号: 176)

実施例1 (f) で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン 1.66mg (0.49mmol) をテトラヒドロフラン 3mL に溶解させ、チオフェン-3-カルボン酸 6.8mg (0.53mmol)、トリエチルアミン 0.14mL (0.97mmol) 及びジフェニルリん酸アジド 0.11mL (0.53mmol) を順次加え、室温で3時

間反応させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶により精製し、チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド 1.80mg (8.2%)を得た。

融点 : 114-115°C ;

10 NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.60-1.72(m, 4H), 2.45-2.55(m, 2H), 2.61-2.71(m, 4H), 3.11-3.22(m, 4H), 3.42-3.51(m, 2H), 5.13(s, 2H), 6.40-6.49(m, 1H), 6.91-7.01(m, 4H), 7.27-7.48(m, 8H), 7.82-7.88(m, 1H)。

【0096】実施例5

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド
(例示化合物番号: 169)

実施例3 (a) で得られた2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1

(g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 148-151°C ;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.57-2.72(m, 6H), 3.08-3.21(m, 4H), 3.56(q, J=5.5Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.73-6.83(m, 1H), 6.91-7.01(m, 4H), 7.06-7.11(m, 1H), 7.27-7.52(m, 7H)。

【0097】実施例6

30 N-(4-(4-(2-(ビリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 151)

(a) N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例1 (g) で得られたN-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド 5.00mg (1.1mmol) をメタノール 10mL に溶解させ、10%パラジウム-活性炭 5.0mL を加え、水素気流下室温で8時間反応させた。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド 3.94mg (9.7%)を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

(b) N-(4-(4-(2-(ビリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例6 (a) で得られたN-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド 1.18mg (0.33mmol) 及び4-クロロメチルビリジン塩酸塩 6.0mg (0.37mmol)

を2-ブタノン2mLに溶解させ、次いで炭酸カリウム115mg(0.83mmol)を加え、1週間加熱還流させた。反応溶液を室温に冷却し、水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-(4-(4-(2-(ビリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド125mg(8.5%)を結晶として得た。

融点：128-131°C；

NMRスペクトル(^{27}O MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.65-1.78(m, 4H), 2.49(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.60-2.71(m, 4H), 3.07-3.19(m, 4H), 3.51(q, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 5.14(s, 2H), 6.67(br s, 1H), 6.86-7.00(m, 4H), 7.37-7.52(m, 5H), 7.76(d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 8.63(d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H)。

【0098】実施例7

N-(4-(4-(2-(ビリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド（例示化合物番号：1377）

実施例6(a)で得られたN-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド及び2-クロロメチルピリジンを、実施例6(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：118-121°C；

NMRスペクトル(^{27}O MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.59-1.71(m, 4H), 2.51(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.64-2.73(m, 4H), 3.13-3.22(m, 4H), 3.51(q, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 5.25(s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.91-7.01(m, 4H), 7.21-7.82(m, 8H), 8.59(d, $J=4.3$ Hz, 1H)。

【0099】実施例8

N-(4-(4-(2-(ビリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド（例示化合物番号：1447）

実施例6(a)で得られたN-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド及び3-クロロメチルピリジンを、実施例6(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：98-100°C；

NMRスペクトル(^{27}O MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.60-1.72(m, 4H), 2.46(t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.55-2.66(m, 4H), 3.04-3.16(m, 4H), 3.49(q, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 5.13(s, 2H), 6.68(br s, 1H), 6.91-7.01(m, 4H), 7.31-7.52(m, 4H), 7.75-7.80(m, 3H), 8.57-8.59(m, 1H), 8.72(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

【0100】実施例9

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ニコチンアミド（例示化合物番号：186）

実施例1(f)で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びニコチン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：91-92°C；

NMRスペクトル(^{27}O MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.60-1.80(n, 4H), 2.47(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.52-2.68(m, 4H), 3.00-3.19(m, 4H), 3.51(q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 5.12(s, 2H), 6.87-7.10(m, 5H), 7.25-7.48(m, 6H), 8.11(dt, $J=7.9\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.71(dd, $J=4.8\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.97(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)。

【0101】実施例10

N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ニコチンアミド（例示化合物番号：184）

実施例3(a)で得られた2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びニコチン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：116-118°C；

NMRスペクトル(^{27}O MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.62-2.72(m, 6H), 3.09-3.21(m, 4H), 3.60(q, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 5.13(s, 2H), 6.91-7.09(m, 5H), 7.27-7.49(m, 6H), 8.14(dt, $J=8.0\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.73(dd, $J=4.7\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.98-9.01(m, 1H)。

実施例11

ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 3塩酸塩（例示化合物番号：181）

(a) ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド

実施例1(f)で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びピリジン-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 3塩酸塩

40 水冷攪拌下、4規定塩酸-酢酸エチル溶液0.39ml(1.57mmol)を、実施例11(a)で得られたピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド2.00mg(0.45mmol)の塩化メチレン(2mL)溶液に滴下し、30分間攪拌させた。減圧下溶媒を溜去し、目的化合物2.49mg(100%)をアモルファスとして得た。

【0102】NMRスペクトル(^{27}O MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.40-2.20(m, 4H), 3.09-3.22(m, 2H), 3.43-3.68(m, 8H), 4.05-4.37(m, 2H), 5.27(s, 2H), 6.93-7.05(m, 2H), 7.1

1-7.22(m,1H), 7.27-7.60(m,9H), 7.90-8.00(m,1H), 8.20-8.32(m,1H), 8.42-8.65(m,2H)。

【0103】実施例12

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)イソニコチナミド (例示化合物番号: 1911)

実施例1 (f) で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及びイソニコチナ酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 115-118°C;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.50-1.80(m,4H), 2.48(t,J=8.2Hz,2H), 2.55-2.70(m,4H), 3.03-3.20(m,6H), 3.50(q,J=6.0Hz,2H), 5.12(s,2H), 6.86-7.00(m,4H), 7.02-7.19(m,1H), 7.31-7.47(m,6H), 7.61(dd,J=3.8Hz,J=1.7Hz,2H), 8.72(dd,J=3.8Hz,J=1.7Hz,2H)。

【0104】実施例13

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド (例示化合物番号: 1733)

(a) 3-ベンジロキシ-2-ブロモピリジン 2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン及びベンジルブロミドを、実施例1 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0105】(b) 1-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ビペラジン

実施例13 (a) で得られた3-ベンジロキシ-2-ブロモピリジン 1 g (3, 8mmol) をビペラジン 3.2 gと混合させ、30分間加熱還流させた。過剰のビペラジンを再結晶により除き、ろ液に水及び酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜り出し、1-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ビペラジン 0.95 g (9.5%)を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

【0106】(c) 4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン

実施例13 (b) で得られた1-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ビペラジン及び2-(4-ブロモブチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例1 (e)、次いで実施例1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

【0107】(d) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド

実施例13 (c) で得られた4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1 (g) と同様に反応させ、後処理することによ

り、目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.67-1.70(m,4H), 2.49(t,J=6.9Hz,2H), 2.62-2.68(m,4H), 3.44-3.54(m,6H), 5.09(s,2H), 6.47(br,s,1H), 6.80(dd,J=7.9Hz,J=4.7Hz,1H), 7.04-7.11(m,2H), 7.31-7.45(m,6H), 7.48-7.54(m,1H), 7.89(dd,J=4.7Hz,J=1.3Hz,1H)。

【0108】実施例14

N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)イソニコチナミド (例示化合物番号: 189)

実施例3 (a) で得られた2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びイソニコチナ酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 122-123°C;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.64-2.75(m,6H), 3.13-3.22(m,4H), 3.59(q,J=5.5Hz,2H), 5.14(s,2H), 6.95-7.09(m,5H), 7.27-7.50(m,5H), 7.60-7.65(m,2H), 8.74-8.78(m,2H)。

【0109】実施例15

ビリジン-2-カルボン酸 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 3塩酸塩 (例示化合物番号: 179)

実施例3 (a) で得られた2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びビリジン-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、ビリジン-2-カルボン酸 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とする

ことにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 135-139°C;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.32-3.43(m,2H), 3.44-3.80(m,8H), 4.00-4.13(m,2H), 5.24(s,2H), 6.92-7.02(m,2H), 7.12-7.20(m,1H), 7.27-7.60(m,8H), 7.92-8.02(m,1H), 8.19-8.28(m,1H), 8.60-8.70(m,1H), 9.10-9.20(m,1H)。

【0110】実施例16

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号: 1727)

(a) 2-(4-(2-ビリジン-4-イルエチル)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン 実施例13 (b) で得られた1-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ビペラジン及び2-(2-ブロモエチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例1 (e)、次いで実施例1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0111】(b) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド

実施例16 (a) 得られた2-(4-(2-(2-ビリジン-4-イルエチル)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1 (g)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：133-134°C；

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.65-2.72(η, 6H), 3.36-3.44(η, 4H), 3.86(t, J=6.7Hz, 2H), 5.08(s, 2H), 6.76(dd, J=7.8Hz, J=5.0Hz, 1H), 7.06(dd, J=7.8Hz, J=5.0Hz, 1H), 7.33-7.41(η, 5H), 7.69-7.74(η, 2H), 7.81-7.88(η, 3H)。

実施例17

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(3-フルオロベンジロキシ)ビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号：258)

(a) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド

実施例16 (b) 得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ベンジロキシビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを、実施例6 (a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0112】(b) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(3-フルオロベンジロキシ)ビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド

実施例17 (a) 得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド及び1-ブロモメチル-3-フルオロベンゼンを、実施例6 (b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.64-2.69(η, 6H), 3.48-3.49(η, 4H), 3.54(q, J=5.6Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 6.80-6.85(η, 2H), 7.00-7.20(η, 5H), 7.33-7.41(η, 1H), 7.46(d, J=4.2Hz, 1H), 7.50(d, J=6.7Hz, 1H), 7.92(d, J=4.9Hz, J=1.5Hz, 1H)。

【0113】実施例18

チオフェン-2-カルボン酸 3-(4-(3-ベンジロキシビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミド (例示化合物番号：175)

(a) 3-(4-(3-ベンジロキシビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミン

実施例13 (b) 得られた1-(4-(3-ベンジロキシビリジン-2-イル)ビペラジン及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1,3-ジオンを、実

施例1 (e)、次いで実施例1 (f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0114】(b) チオフェン-2-カルボン酸 3

- (4-(3-ベンジロキシビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミド

実施例18 (a) 得られた3-(4-(3-ヒドロキシビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1 (g)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：128-129°C；

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.76-1.85(η, 2H), 2.58-2.67(η, 6H), 3.52-3.60(η, 6H), 5.10(s, 2H), 6.79-7.43(η, 9H), 7.55(d, J=3.9Hz, 1H), 7.91(d, J=4.7Hz, 1H), 8.04(br.s, 1H)。

【0115】実施例19

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(4-メチルベンジロキシ)ビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号：556)

実施例17 (a) 得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド及び1-クロロメチル-4-メトキシンベンゼンを、実施例6 (b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.63-2.67(η, 6H), 3.44-3.52(η, 4H), 3.55(q, J=5.6Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 5.02(s, 2H), 6.78-7.50(η, 10H), 7.90(d, J=4.6Hz, 1H)。

【0116】実施例20

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(4-メチルベンジロキシ)ビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号：398)

実施例17 (a) 得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシビリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド及び1-クロロメチル-4-メチルベンゼンを、実施例6 (b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：125-126°C；

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.37(s, 3H), 2.61-2.67(η, 6H), 3.47-3.58(η, 6H), 5.05(s, 2H), 6.79-7.50(η, 10H), 7.90(d, J=5.0Hz, 1H)。

【0117】実施例21

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルビペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号：170)

(a) 1-(2-ベンジロキシフェニル)-2,6-ジメチルビペラジン

実施例1 (b) 得られた2-ベンジロキシフェニルアミン及びビス-(2-クロロプロピル)アミンを、実施

例1 (c)、次いで実施例1 (d)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0118】(b) 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルビペラジン-1-イル) プチルアミン

実施例1 (a) で得られた1-(2-ベンジロキシフェニル)-2,6-ジメチルビペラジン及び2-(4-プロモブチル) イソインドール-1,3-ジオンを、実施例1 (e)、次いで実施例1 (f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0119】(c) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルビペラジン-1-イル) プチルアミド 2 塩酸塩
実施例2 1 (b) で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルビペラジン-1-イル) プチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1 (g)と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルビペラジン-1-イル) プチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 90-100°C ;

NMRスペクトル($^{27}\text{OH}_{\text{Hz}}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.27(d, J=7.3 Hz, 3H), 1.48(d, J=5.6Hz, 3H), 1.58-1.89(m, 2H), 1.98-2.11(m, 1H), 2.68-2.78(m, 1H), 3.35-3.72(m, 1H), 5.10(s, 2H), 6.96-7.46(m, 12H), 7.84(d, J=4.3Hz, 1H), 11.52(br. s, 2H)。

【0120】実施例2 2

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルビペラジン-1-イル) プチル) ベンズアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 9)

実施例2 1 (b) で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルビペラジン-1-イル) プチルアミンを、実施例1 (g)と同様に反応させ、後処理することにより、N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルビペラジン-1-イル) プチル) ベンズアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 90-100°C ;

NMRスペクトル($^{27}\text{OH}_{\text{Hz}}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.20(d, J=6.7 Hz, 3H), 1.45(d, J=5.6Hz, 3H), 1.71-1.93(m, 2H), 2.13-2.20(m, 1H), 2.63-2.71(m, 1H), 3.31-3.74(m, 1H), 5.05(s, 2H), 6.95-7.47(m, 12H), 7.81(br. s, 1H), 8.01(d, J=7.9Hz, 1H), 8.02(d, J=7.4Hz, 1H)。

【0121】実施例2 3

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル) プチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 1 219)

(a) 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラ

ジン-1-イル) エタノン

実施例1 (c) で得られた1-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル) エタノンを、実施例6 (a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0122】(b) 1-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル) エタノン

実施例2 3 (a) で得られた1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル) エタノン及び2-クロロメチルチオフェンを、実施例6 (b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0123】(c) 1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン

実施例2 3 (b) で得られた1-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル) エタノン8.20 mg (2.6 mmol) をエタノール20 mL に溶解させ、1.0規定水酸化カリウム水溶液を加え、4時間加熱還流させた。反応溶液に水を加え、水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン7.00 mg (9.8%)を得た。これは精製することなく次の反応に用了。

【0124】(d) 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル) プチルアミン

実施例2 3 (c) で得られた1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン及び2-(4-プロモブチル) イソインドール-1,3-ジオンを、実施例1 (e)、次いで実施例1 (f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0125】(e) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル) プチルアミド 2 塩酸塩

実施例2 3 (d) で得られた4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル) プチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1 (g)と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル) プチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 168-169°C ;

NMRスペクトル($^{27}\text{OH}_{\text{Hz}}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.70-1.80(m, 2H), 2.03-2.15(m, 2H), 3.07-3.16(m, 4H), 3.55-3.65(m, 8H), 5.26(s, 2H), 6.94-7.18(m, 7H), 7.35(d, J=7.1Hz, 1H), 7.45(d, J=7.1Hz, 1H), 7.51(br. s, 1H), 7.92(br. s, 1H), 12.15(br. s, 2H)。

実施例2 4

N-(4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド(例示化合物番号: 1 1 8 2)

実施例2 3 (d) で得られた4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 108-109°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm: 1.63-1.74(m, 4H), 2.45(t, J=6.8Hz, 2H), 2.56-2.68(m, 4H), 3.05-3.15(m, 4H), 3.50(q, J=6.1Hz, 2H), 5.27(s, 2H), 6.70(br, s, 1H), 6.89-7.77(m, 12H)。

【0 1 2 6】実施例2 5

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩(例示化合物番号: 1 3 3 4)

(a) 1-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン
実施例2 3 (a) で得られた1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン及びオーガニック・シンセシス・コレクティブボリューム I V, 第921頁(1963年)[Organic Syntheses Collective Volume IV, 921, (1963).]に記載の方法に従い合成した3-プロモメチルチオフェンを、実施例6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0 1 2 7】(b) 1-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン
実施例2 5 (a) で得られた1-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エタノンを、実施例2 3 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。
【0 1 2 8】(c) 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン

実施例2 5 (b) で得られた1-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン及び2-(4-プロモブチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例1 (e)、次いで実施例1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0 1 2 9】(d) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩
実施例2 5 (c) で得られた4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

ることにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 196-202°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm: 1.75-1.89(n, 2H), 2.00-2.17(m, 2H), 2.90-3.13(n, 4H), 3.50-3.65(m, 8H), 5.15(s, 2H), 6.98-7.05(m, 3H), 7.05-7.18(m, 3H), 7.30-7.35(m, 1H), 7.35-7.43(m, 1H), 7.45-7.52(n, 1H), 7.93-8.00(m, 1H)。

【0 1 3 0】実施例2 6

N-(4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド(例示化合物番号: 1 2 9 7)

実施例2 5 (c) で得られた4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及びベンゾイルクロリドを、実施例1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 122-126°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm: 1.64-1.75(n, 4H), 2.45-2.55(m, 2H), 2.61-2.71(m, 4H), 3.10-3.20(m, 4H), 3.43-3.55(m, 2H), 5.12(s, 2H), 6.65-6.80(m, 1H), 6.85-7.03(m, 4H), 7.11-7.18(m, 1H), 7.27-7.50(n, 5H), 7.75-7.81(m, 2H)。

【0 1 3 1】実施例2 7

チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩(例示化合物番号: 1 3 4 0)

実施例2 5 (c) で得られた4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例4 と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 193-200°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm: 1.70-1.83(m, 2H), 2.00-2.10(n, 2H), 2.86-3.10(m, 4H), 3.40-3.60(m, 8H), 5.11(s, 2H), 6.93-7.02(m, 3H), 7.03-7.13(n, 2H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.64-7.77(n, 2H), 8.19-8.23(m, 1H)。

【0 1 3 2】実施例2 8

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド(例示化合物番号: 1 2 4)

実施例1 (f) で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及び

1 H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：112-113°C；

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.55-1.72(m, 4H), 2.44(t, J=6.8Hz, 2H), 2.59-2.67(m, 4H), 3.11-3.21(m, 4H), 3.45(q, J=6.1Hz, 2H), 5.13(s, 2H), 6.14(br. s, 1H), 6.16-6.23(m, 1H), 6.52-6.53(m, 1H), 6.88-6.89(m, 1H), 6.95-7.50(m, 9H), 9.45(br.s, 1H)。

【0133】実施例29

1 H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド(例示化合物番号: 1205)

実施例23(d)で得られた4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及び1 H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：116-117°C；

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.59-1.72(m, 4H), 2.40-2.53(m, 2H), 2.60-2.69(m, 4H), 3.12-3.21(m, 4H), 3.45(q, J=6.2Hz, 2H), 5.28(s, 2H), 6.14-7.33(m, 11H), 9.42(br.s, 2H)。

実施例30

N-(4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ニコチニアミド(例示化合物番号: 1234)

実施例23(d)で得られた4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及びニコチニン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：100-110°C；

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.83-1.89(m, 2H), 2.12-2.19(m, 2H), 3.31-4.65(m, 12H), 5.55(s, 2H), 6.96-8.03(m, 8H), 9.13-9.34(m, 3H), 10.08(s, 1H)。

実施例31

N-(2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド(例示化合物番号: 1296)

(a) 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン実施例25(b)で得られた1-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン及び2-(2-プロモエチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0134】(b) N-(2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-

イル)エチル)ベンズアミド

実施例31(a)で得られた2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びベンゾイルクロリドを、実施例1(g)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：155-158°C；

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.62-2.73(m, 6H), 3.10-3.22(m, 4H), 3.59(q, J=5.6Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.83-6.91(m, 1H), 6.92-7.03(m, 4H), 7.15(dd, J=4.7Hz, J=1.3Hz, 1H), 7.28-7.38(m, 2H), 7.41-7.52(m, 3H), 7.77-7.83(m, 2H)。

【0135】実施例32

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号: 1332)

実施例31(a)で得られた2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1(g)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：162-165°C；

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.6-2.7(m, 6H), 3.1-3.2(m, 4H), 3.57(q, J=5.6Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.78(br.s, 1H), 6.9-7.0(m, 4H), 7.08(dd, J=4.9Hz, J=3.8Hz, 1H), 7.15(d, J=5.2Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.46(d, J=5.7Hz, 1H), 7.51(d, J=3.9Hz, 1H)。

【0136】実施例33

チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号: 1338)

実施例31(a)で得られた2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：161-163°C；

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.6-2.7(m, 6H), 3.1-3.2(m, 4H), 3.56(q, J=5.6Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.70(br.s, 1H), 6.9-7.0(m, 4H), 7.15(dd, J=4.7Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.31-7.37(m, 3H), 7.39(dd, J=5.2Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.86-7.88(m, 1H)。

【0137】実施例34

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号: 1217)

(a) 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン実施例23(c)で得られた1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン及び2-(2-

一ブロモエチル) イソインドールー1, 3-ジオンを、実施例1 (e)、次いで実施例1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0138】(b) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド

実施例34 (a) 得られた2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 129-132°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.64-2.71(n, 6H), 3.12-3.20(m, 4H), 3.56(q, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 5.28(s, 2H), 6.76(br.s, 1H), 6.93-7.09(m, 7H), 7.32(dd, $J=5.4\text{Hz}$, $Z, J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 7.51(dd, $J=4.4\text{Hz}$, $Z, J=1.2\text{Hz}$, 1H)。

実施例3 5

チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号: 1223)

実施例34 (a) 得られた2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 117-119°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.63-2.71(n, 6H), 3.12-3.20(m, 4H), 3.55(q, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 5.28(s, 2H), 6.71(br.s, 1H), 6.97-7.40(m, 9H), 7.87(dd, $J=2.6\text{Hz}$, $Z, J=1.2\text{Hz}$, 1H)。

実施例3 6

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(チオフェン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 3塩酸塩(例示化合物番号: 1220)

実施例23 (b) 得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ドロキシピリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド及びチオフェン-2-イルメタノールを、実施例6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(チオフェン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 94-96°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 3.44-4.48(n, 12H), 5.31(s, 2H), 7.00-8.81(m, 9H), 8.83(br.s, 1H)。

【0139】実施例3 7

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-

(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プチルアミド 2塩酸塩
(例示化合物番号: 1208)

実施例23 (d) 得られた4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プチルアミン及び1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プチルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 102-110°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.70-1.76(n, 2H), 2.03-2.05(m, 2H), 3.01-6.67(m, 12H), 3.93(s, 3H), 5.30(s, 2H), 6.01(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.88-7.34(m, 9H)。

実施例3 8

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号: 1031)

(a) 1-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン

実施例23 (a) 得られた1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン及びジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティー、第72巻、第2195頁(1950年) [J.Am.Chem.Soc.,72,2195,(1950).]に記載の方法に従い合成した2-クロロメチルフランを、実施例6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0140】(b) 1-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン

実施例38 (a) 得られた1-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エタノンを、実施例23 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0141】(c) 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン

実施例38 (b) 得られた1-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン及び2-(2-ブロモエチル)イソインドールー1, 3-ジオンを、実施例1 (e)、次いで実施例1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0142】(d) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド

実施例38 (c) 得られた2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロ

リドを、実施例1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 115-118°C ;

N M Rスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.66-2.70(m, 6H), 3.10-3.21(m, 4H), 3.56(q, J=5.6Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 6.36-6.40(m, 2H), 6.78(br.s, 1H), 6.92-7.00(m, 4H), 7.08(dd, J=4.9Hz, J=3.7Hz, 1H), 7.43-7.51(m, 3H)。

【0143】実施例3 9

1 H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号: 1021)

実施例3 8 (c) で得られた2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及び1 H-ビロール-2-カルボン酸を用い、実施例4と同様に反応を行い目的化合物を結晶として得た。

融点 : 100-101°C ;

N M Rスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.61-2.74(m, 6H), 3.09-3.21(m, 4H), 3.54(q, J=5.7Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 6.24(dd, J=6.5Hz, J=2.6Hz, 1H), 6.36-6.40(m, 2H), 6.55-6.60(m, 2H), 6.92-6.93(m, 1H), 6.94-7.01(m, 4H), 7.44(d, J=1.8Hz, 1H), 9.37(br.s, 1H)。

【0144】実施例4 0

1 H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号: 1316)

実施例3 1 (a) で得られた2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及び1 H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 185-187°C ;

N M Rスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.60-2.75(m, 6H), 3.10-3.20(m, 4H), 3.54(q, J=5.6Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.24(dd, J=6.0Hz, J=2.8Hz, 1H), 6.52-6.63(m, 2H), 6.90-6.95(m, 1H), 6.95-7.01(m, 4H), 7.15(dd, J=4.0Hz, J=2.8Hz, 1H), 7.30-7.38(m, 2H), 9.34(br.s, 1H)。

【0145】実施例4 1

1-メチル-1 H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド2塩酸塩(例示化合物番号: 1322)

実施例3 1 (a) で得られた2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及び1-メチル-1 H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1 H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 74-79°C ;

N M Rスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 3.00(br.s, 1H), 3.19-3.28(m, 2H), 3.47-3.70(m, 6H), 3.82-3.91(m, 2H), 3.94(s, 3H), 5.10(s, 2H), 6.11(dd, J=4.0Hz, J=2.5Hz, 1H), 6.70-6.73(m, 1H), 6.95(s, 1H), 6.96-6.98(m, 2H), 7.05(t, J=4.3Hz, 1H), 7.09-7.12(m, 2H), 7.16-7.21(m, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.37(dd, J=4.9Hz, J=2.9Hz, 1H), 8.18(br.s, 1H)。

【0146】実施例4 2

1 H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号: 1203)

実施例3 4 (a) で得られた2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及び1 H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 145-147°C ;

N M Rスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.62-3.58(m, 12H), 5.28(s, 2H), 6.21-7.33(m, 11H), 9.67(br.s, 1H)。

【0147】実施例4 3

1-メチル-1 H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド2塩酸塩(例示化合物番号: 1206)

実施例3 4 (a) で得られた2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及び1-メチル-1 H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1 H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 111-112°C ;

N M Rスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 3.87-3.91(m, 8H), 3.94(s, 3H), 4.35-4.47(m, 2H), 5.07(br.s, 2H), 5.66(s, 2H), 6.10-8.13(m, 11H)。

【0148】実施例4 4

3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド(例示化合物番号: 1213)

実施例3 4 (a) で得られた2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及び3, 5-ジメチルイソキサゾ

ル-4-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。融点：123-124°C。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.46(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.65-3.54(m, 12H), 5.28(s, 2H), 6.54(br. s, 1H), 6.96-7.34(m, 7H)。

【0149】実施例4 5

1H-ビロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミド(例示化合物番号：112 04)

(a) 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミン

実施例2 3(c)で得られた1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン及び2-(3-プロモプロビル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0150】(b) 1H-ビロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミド

実施例4 5(a)で得られた3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミン及び1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

融点：132-134°C；

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.79(sep, J=5.9Hz, 2H), 2.58(t, J=5.9Hz, 2H), 2.61-2.75(m, 4H), 3.10-3.28(m, 4H), 3.55(q, J=5.9Hz, 2H), 5.27(s, 2H), 6.91-7.04(m, 5H), 7.07(d, J=3.1Hz, 1H), 7.31(dd, J=4.2Hz, J=1.1Hz, 1H), 7.70(br.s, 1H), 10.16(br.s, 1H)。

【0151】実施例4 6

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミド 2塩酸塩(例示化合物番号：120 07)

実施例4 5(a)で得られた3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミン及び1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.22(sep, J=6.0Hz, 2H), 3.15-3.22(m, 2H), 3.44-3.65(m, 8H), 3.94(s, 3H), 4.08-4.24(m, 2H), 5.42(s, 2H), 6.07(dd, J=3.9Hz, J=2.6Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 6.96-7.03(m, 3H), 7.07

10

20

30

40

50

(d, J=6.0Hz, 1H), 7.18(d, J=2.1Hz, 1H), 7.33(dd, J=5.2Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.44(d, J=7.9Hz, 1H), 7.63(br.s, 1H), 12.53(br.s, 1H)。

【0152】実施例4 7

N-(2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド(例示化合物番号：4 4 4)

(a) N-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド

実施例3(b)で得られたN-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミドを、実施例6(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0153】(b) N-(2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド

実施例4 7(a)で得られたN-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド及び1-クロロメチル-3-メトキシベンゼンを、実施例6(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：121-122°C；

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.65-2.74(m, 6H), 3.12-3.22(m, 4H), 3.55-3.62(m, 2H), 3.83(s, 3H), 5.11(s, 2H), 6.84-6.88(m, 1H), 6.94-6.99(m, 4H), 7.01-7.04(m, 2H), 7.25-7.33(m, 1H), 7.41-7.52(m, 4H), 7.77-7.82(m, 2H)。

【0154】実施例4 8

N-(2-(4-(2-(3-ヒドロキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド(例示化合物番号：5 8 8)

(a) 安息香酸 3-(2-(4-(2-ベンゾイルアミノエチル)ビペラジン-1-イル)フェノキシメチル)フェニルエステル

実施例4 7(a)で得られたN-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド及び安息香酸 3-ブロモメチルフェニルエステルを、実施例6(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0155】(b) N-(2-(4-(2-(3-ヒドロキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド

実施例4 8(a)で得られた安息香酸 3-(2-(4-(2-ベンゾイルアミノエチル)ビペラジン-1-イル)フェノキシメチル)フェニルエステル3.5mg(0.07mmol)をエタノール2mLに溶解させ、氷冷下4規定水酸化カリウム水溶液を加え、20分間反応させた。1規定塩酸水溶液を用いて反応溶液を弱アルカリ性にした後減圧下溶媒を溜去した。水層を酢酸エチルにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム用いて

乾燥させ、減圧下溶媒を溜去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶により精製し、N-(2-(4-(2-(3-ヒドロキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド 1.7 mg (6.0%) を結晶として得た。

融点：152-153°C；

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.66-2.75(m, 6H), 3.12-3.20(m, 4H), 3.61(q, J=5.5Hz, 2H), 5.08(s, 2H), 6.79(dd, J=8.5Hz, J=2.0Hz, 1H), 6.82-6.96(m, 5H), 6.98-7.01(m, 2H), 7.25(t, J=7.8Hz, 1H), 7.40-7.51(m, 3H), 7.76-7.80(m, 2H)。

実施例4 9

チオフェン-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミド(例示化合物番号: 1218)
(a) 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミン

実施例23(c)で得られた1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン及び2-(3-プロモプロビル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0156】(b) チオフェン-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミン

元素分析: Anal. Calcd for $C_{17}H_{21}NO_2Cl$: C, 62.42; H, 6.99; N, 10.79.

Found: C, 62.21; H, 7.26; N, 10.50.

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.72-1.77(m, 2H), 2.00-2.05(m, 2H), 3.07-3.24(m, 2H), 3.44-3.59(m, 8H), 3.93(s, 2H), 4.11(br.s, 1H), 5.25(s, 2H), 6.07-6.09(n, 1H), 6.69-7.47(n, 12H)。

【0158】実施例5 1

1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩(例示化合物番号: 124)

実施例28で得られた1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミドを塩酸塩とし、目的化合物を結晶として得た。

融点: 205-206°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.76-4.52(m, 16H), 5.35(s, 2H), 6.21(br.s, 1H), 6.91-7.71(n, 13H), 10.00(br.s, 1H)。

【0159】実施例5 2

N-(3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロピル)ニコチンアミド 3塩酸塩(例示化合物番号: 1233)

実施例45(a)で得られた3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミンを、実施例4と同様に反応させ、

* ニル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミド

実施例49(a)で得られた3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1(g)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 125-129°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.13-2.24(n, 2H), 3.34-3.41(m, 2H), 3.50-3.74(n, 6H), 3.86-4.29(m, 2H), 4.48-4.65(n, 2H), 5.55(s, 2H), 6.98-7.10(n, 3H), 7.18(d, J=8.1Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.29-7.38(n, 5H), 7.49(d, J=5.1Hz, 1H), 7.73-7.83(n, 2H)。

【0157】実施例5 0

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩(例示化合物番号: 141)

実施例1(f)で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及び1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

後処理することにより、N-(3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)ニコチンアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.18-2.45(n, 2H), 3.20-3.53(m, 4H), 3.54-3.80(n, 8H), 5.35(s, 2H), 6.91-7.10(n, 4H), 7.13-7.23(m, 3H), 7.35(d, J=5.2Hz, 1H), 8.04-8.10(n, 1H), 8.96(d, J=5.3Hz, 1H), 9.16(d, J=7.7Hz, 1H), 9.61(s, 1H)。

【0160】実施例5 3

N-(2-(4-(2-(4-ヒドロキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド(例示化合物番号: 636)

実施例47(a)で得られたN-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド及び安息香酸 4-ブロモメチルフェニルエステルを、実施例6(b)、次いで実施例48(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 122-131°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.65-2.72(m, 6H), 3.11-3.20(m, 4H), 3.60(q, J=5.4Hz, 2H), 5.03(s, 2

HO), 6.85(d,J=8.6Hz,2H), 6.91-7.01(m,5H), 7.31(d,J=8.6Hz,2H), 7.40-7.54(m,4H), 7.77-7.81(m,2H)。

【0161】実施例54

N-(2-(4-(2-(4-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 515)

実施例47(a)で得られたN-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド及び1-クロロメチル-4-メトキシンゼンを、実施例6(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 98-99°C;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm : 2.64-2.71(m,6H), 3.10-3.20(m,4H), 3.54-3.62(m,2H), 3.83(s,1H), 5.06(s,2H), 6.85-6.98(m,7H), 7.35-7.51(m,5H), 7.77-7.82(m,2H)。

【0162】実施例55

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号: 499)

(a) 1-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン

実施例23(a)で得られた1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン及び1-クロロメチル-3-メトキシンゼンを、実施例6(b)、次いで実施例1(d)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0163】(b) 2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン

実施例55(a)で得られた1-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン及び2-(2-ブロモエチル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0164】(c) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 2塩酸塩

実施例55(b)で得られた2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1(g)と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 153-157°C;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm : 3.37(d,J=3.9Hz,2H), 3.66(t,J=14Hz,4H), 3.81(s,3H), 3.86-3.93

(m,4H), 4.48-4.57(m,2H), 5.30(s,2H), 6.84-6.88(m,1H), 6.96-7.10(m,5H), 7.20-7.33(m,2H), 7.49(d,J=4.2Hz,1H), 7.66(d,J=7.9Hz,1H), 8.03(d,J=2.9Hz,1H), 8.74-8.78(m,1H), 11.82(br.s,2H)。

【0165】実施例56

チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号: 504)

10 実施例55(b)で得られた2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 68-110°C;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm : 3.34(br.s,2H), 3.54-3.79(m,6H), 3.81(s,3H), 3.91(br.s,2H), 4.28-4.38(m,2H), 5.25(s,2H), 6.87(dd,J=7.3Hz,J=2.1Hz,1H), 7.00-7.03(m,4H), 7.21(d,J=7.4Hz,1H), 7.28-7.33(m,2H), 7.52(d,J=7.9Hz,1H), 7.72(d,J=4.3Hz,1H), 8.33(d,J=3.3Hz,1H), 8.67(br.s,1H), 12.71(br.s,2H)。

【0166】実施例57

1H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号: 477)

実施例55(b)で得られた2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及び1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 136-138°C;

40 NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm : 3.33(br.s,2H), 3.59-3.73(m,6H), 3.81(s,3H), 3.89(br.s,2H), 4.22-4.30(m,2H), 5.24(s,2H), 6.21-6.25(m,1H), 6.85-7.33(m,10H), 7.48(d,J=7.4Hz,1H), 8.39(br.s,1H), 9.96(br.s,1H), 12.42(br.s,1H)。

実施例58

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号: 482)

50 実施例55(b)で得られた2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

トキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 114-125°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.34-3.46(n, 6H), 3.81(s, 3H), 3.86(br.s, 2H), 3.94(s, 3H), 4.30-4.43(m, 2H), 4.97-5.06(m, 2H), 5.42(s, 2H), 6.09(dd, J=3.9Hz, J=2.4Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.85(dd, J=8.5Hz, J=2.4Hz, 1H), 6.98-7.35(m, 8H), 8.01(d, J=8.5Hz, 1H), 1.32(br.s, 2H)。

【0167】実施例 5 9

N-(2-(4-(2-(2-フェニルエトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド
(例示化合物番号: 12)

実施例 4 7 (a) で得られた N-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド及びメンタルホン酸 フェニルエチルエステルを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 110-112°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.55-2.71(m, 6H), 2.93-3.03(n, 4H), 3.16(t, J=6.7Hz, 2H), 3.55-3.65(m, 2H), 4.26(t, J=6.7Hz, 2H), 6.80-6.99(m, 7H), 7.20-7.31(m, 4H), 7.40-7.51(m, 2H), 7.75-7.82(m, 2H)。

【0168】実施例 6 0

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 50 1)

(a) 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミン
実施例 5 5 (a) で得られた 1-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン及び 2-(4-ブロモブチル) イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0169】(b) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミド 2 塩酸塩
実施例 6 0 (a) で得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) ピペラジンを得た。

特開平 11-80119

144

ジン-1-イル) プチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。
NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.79-1.83(a, 2H), 2.02-2.07(n, 2H), 3.10-3.18(m, 2H), 3.45-3.63(n, 6H), 3.67-3.80(m, 2H), 3.81(s, 3H), 4.31-4.35(m, 2H), 5.28(s, 2H), 6.87(dd, J=9.0Hz, J=2.2Hz, 1H), 6.96-7.36(m, 7H), 7.45(d, J=4.6Hz, 1H), 7.54-7.61(m, 2H), 7.85(d, J=3.8Hz, 1H), 12.81(br.s, 2H)。

【0170】実施例 6 1

チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 5 0 6)

実施例 6 0 (a) で得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.75(br.s, 2H), 2.00(br.s, 2H), 3.19(br.s, 2H), 3.48(br.s, 2H), 3.61-3.66(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.92(br.s, 2H), 4.48-4.53(m, 2H), 5.31(s, 2H), 6.85(dd, J=8.9Hz, J=2.0Hz, 1H), 6.95-7.06(m, 4H), 7.22-7.32(m, 3H), 7.62(d, J=5.1Hz, 1H), 7.67-7.82(m, 2H), 8.17(d, J=2.3Hz, 1H), 12.53(b.r.s, 2H)。

【0171】実施例 6 2

30 1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 4 7 9)

実施例 6 0 (a) で得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミン及び 1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.77(br.s, 2H), 2.01(br.s, 2H), 3.20(br.s, 2H), 3.50(br.s, 2H), 3.61-3.68(m, 4H), 3.80(s, 3H), 4.08-4.23(m, 2H), 4.72-4.82(m, 2H), 5.38(s, 2H), 6.20(br.s, 1H), 6.85(dd, J=8.3Hz, J=2.1Hz, 1H), 6.94-7.08(m, 6H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.91(d, J=7.5Hz, 1H), 10.47(br.s, 1H), 12.73(br.s, 2H)。

【0172】実施例 6 3

1-Mチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(

(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル) プチラミド 2塩酸塩(例示化合物番号: 4 8 4)

実施例 6 0 (a) 得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル) プチラミン及び 1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル) プチラミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.73-1.82(m, 2H), 1.97-2.08(m, 2H), 3.20(br.s, 2H), 3.46(t, J=6.2Hz, 2H), 3.55-3.65(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.10-4.19(m, 2H), 4.76-4.86(m, 2H), 5.39(s, 2H), 6.06(dd, J=3.9Hz, J=2.4Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.80(dd, J=3.9Hz, J=1.4Hz, 1H), 6.86(dd, J=8.4Hz, J=2.4Hz, 1H), 6.97-7.10(m, 4H), 7.27-7.32(m, 3H), 7.90(d, J=7.9Hz, 1H), 1.3.28(br.s, 2H)。

実施例 6 4

N-(2-(4-(2-(2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド(例示化合物番号: 4 4 9)

実施例 4 7 (a) 得られた N-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第 26 卷、第 42 頁(1983 年) [J. Med. Chem., 26, 42, (1983).] に記載の方法に従い合成したメタヌルホン酸 3-メトキシフェニルエステルを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 72-74°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.58-2.80(m, 6H), 2.96-3.06(m, 4H), 3.13(t, J=6.5Hz, 2H), 3.57-3.68(m, 2H), 3.79(s, 3H), 4.26(t, J=6.5Hz, 2H), 6.76(dd, J=8.2Hz, J=2.3Hz, 1H), 6.82-7.01(m, 7H), 7.22(t, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.54(m, 3H), 7.78-7.87(m, 2H)。

【0 1 7 3】 実施例 6 5

N-(4-(4-(2-(3-メトキシオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プチル)ベンズアミド(例示化合物番号: 1 2 4 9)

(a) N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)プチル)ベンズアミドを、実施例 6 (a) で得られた N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)プチル)ベンズアミドを、実施例 6 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0 1 7 4】 (b) (3-メトキシオフェン-2-イル)メタノール

水素化リチウムアルミニウム 4.0 g (10.7 mmol) を窒素気流下でトライドロフラン 7.0 mL に懸濁させ、-78°C に冷却した後 3-メトキシオフェン-2-カルボン酸メチルエステル 10.8 g (6.3 mmol) のテトラヒドロフラン 1.50 mL 溶液をゆっくり滴下し、10 分間反応させた。反応溶液に水 4 mL を滴下し、次いで 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 4 mL を滴下し 1.5 分間攪拌した後、水 1.2 mL を滴下し 8 分間攪拌した。反応溶液にテトラヒドロフラン 2.00 mL を加え、反応溶液をセライトを用いてろ過し、ろ液の溶媒を減圧下溜去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、(3-メトキシオフェン-2-イル)メタノール 7.42 g (8.2%) を得た。

【0 1 7 5】 (c) N-(4-(4-(2-(3-メトキシオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プチル)ベンズアミド

実施例 6 5 (a) 得られた N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)プチル)ベンズアミド 3.5 g (10 mmol)、実施例 6 5

(b) 得られた (3-メトキシオフェン-2-イル)メタノール 2.9 g (2.0 mmol) 及びトリフェニルスズフィン 2.2 g (2.0 mmol) をテトラヒドロフラン 2.00 mL に溶解させ、-78°C に冷却した後アゾカルボン酸ジエチル 3.5 g (2.0 mmol) をゆっくり滴下し、室温に昇温した後 8 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶により精製し、N-(4-(4-(2-(3-メトキシオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プチル)ベンズアミド 2.5 g (5.2%) を結晶として得た。

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.57-1.73(m, 4H), 2.46(t, J=6.8Hz, 2H), 2.57-2.66(m, 4H), 3.08-3.16(m, 4H), 3.50(q, J=6.0Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 4.99(s, 2H), 6.25(dd, J=3.3Hz, 1H), 6.70(br.s, 1H), 6.88-7.00(m, 4H), 7.24(d, J=3.3Hz, 1H), 7.39-7.49(m, 3H), 7.74(s, 1H), 7.76(d, J=6.6Hz, 1H)。

【0 1 7 6】 実施例 6 6

N-(4-(4-(2-(4-メトキシオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プチル)ベンズアミド(例示化合物番号: 1 3 4 5)

(a) (4-メトキシオフェン-3-イル)メタノール

4-メトキシオフェン-3-カルボン酸メチルエステルを、実施例 6 5 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

【0 1 7 7】 (b) N-(4-(4-(2-(4-メトキシオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プチル)ベンズアミド

50 実施例 6 5 (a) 得られた N-(4-(4-(2-

ドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) プチル) ベンズアミド及び実施例6 6 (a) で得られた(4-メトキシチオフェン-3-イル) メタノールを、実施例6 5 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を油状物質として得た。

N M R スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.62-1.76(m, 4H), 2.46(t, J=6.8Hz, 2H), 2.58-2.67(m, 4H), 3.06-3.14(m, 4H), 3.50(q, J=6.0Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 5.18(s, 2H), 6.72(br.s, 1H), 6.83(d, J=5.5Hz, 1H), 6.86-7.00(m, 4H), 7.20(d, J=5.7Hz, 1H), 7.75(d, J=1.8Hz, 1H), 7.77(d, J=4.6Hz, 1H)。
10

【0178】実施例6 7

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号: 1599)

(a) 醋酸 2-アセチルアミノ-4-メチルフェニルエスチル

氷冷攪拌下、無水酢酸 4.6ml (0.49mol) を2-アミノ-4-メチルフェノール 3.0g (0.24mol) のビリジン (5.0mL) 溶液に滴下し、室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残査に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、目的化合物 4.9g (97%) を油状物質として得た。これは、精製することなく次の反応に用いた。

(b) N-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル) アセトアミド

氷冷攪拌下、4規定水酸化ナトリウム水溶液 2.00ml を、実施例6 7 (a) で得られた酢酸2-アセチルアミノ-4-メチルフェニルエスチル 4.9g のメタノール (3.00ml) 溶液に滴下し、30分間攪拌した。反応終了後、希塩酸を用いて溶液のpHを弱酸性とした後、エーテルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、目的化合物 3.8g (98%) を無色結晶として得た。

(c) N-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) アセトアミド

実施例6 7 (b) で得られたN-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル) アセトアミド及び1-ケロロメチル-3-メトキシベンゼンを、実施例1 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。*

元素分析 : Anal. Calcd for C₁₈H₂₀N₂O₃Cl : C, 66.08; H, 7.46; N, 10.63.
Found : C, 65.85; H, 7.51; N, 10.54.

N M R スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.67-1.77(q, J=6.6Hz, 2H), 1.96-2.06(q, J=7.3Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.99-3.05(m, 2H), 3.07-3.39(m, 2H), 3.42-3.52(m, 8H), 3.81(s, 3H), 3.93(s, 3H), 5.04(s, 2H), 6.07-6.09(m, 1H), 50

* (d) 2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニルアミン
氷冷攪拌下、4規定水酸化カリウム水溶液 1.50ml を、実施例6 7 (c) で得られたN-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) アセトアミド 4.5g (0.158mol) のエタノール (2.80ml) 溶液に滴下し、8時間加熱還流した。減圧下溶媒を溜去し、次いで、水層をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製することにより、2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニルアミン 3.6g (93%) を得た。

(e) 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミン

実施例6 7 (d) で得られた2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニルアミンを、実施例1 (c)、実施例6 7 (d)、実施例1 (e)、次いで実施例1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(f) 1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド

実施例6 7 (e) で得られた4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミン及び1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(g) 1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド 1 塩酸塩

-7.8°Cにて攪拌下、4規定塩酸-酢酸エチル溶液 0.84ml (3.4mmol) を、実施例6 7 (f) で得られた1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸

4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド 1.4g (2.8mmol) のエテル (3.00ml) 溶液に滴下し、30分攪拌させた。減圧下溶媒を溜去し、目的化合物 1.47g (100%) をアモルファスとして得た。

【0179】実施例6 8
1-チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-

メトキシベンジロキシ) -5-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号: 1,6,0,5)

実施例 6.7 (e) で得られた $4 - (4 - (2 - (3 - メトキシベンジロキシ) - 5 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プチアミン$ 及び $\text{チオフェン-2-カル$

元素分析: Anal. Calcd for $C_{19}H_{20}NaO_2SCl$: C, 63.44; H, 8.84; N, 7.93.

Found : C 63.38; H 6.72; N 7.94

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm : 1.73-1.88
 (m, 2H), 2.00-2.13(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.90-3.07(m, 4H), 3.42-3.59(m, 8H), 3.85(s, 3H), 5.07(s, 2H), 6.80
 (s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.87-6.89(a, 2H), 6.91-7.00(m, 2H), 7.11(t, J=4.3Hz, 1H), 7.30-7.34(m, 1H), 7.48(d, J=4.3Hz, 1H), 7.80-7.83(br s, 1H), 7.97(d, J=3.4Hz, 1H),
 11.99-12.18(br s, 1H).

[0180] 宣佈例6.9

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド
1塩酸塩 (例示化合物番号: 1585)

(a) 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン

2-アミノ-4-クロロフェノールを 實施例6.7

元素分析: Anal. Calcd for $C_{19}H_{24}N_2O_3Cl_2$: C 61.14; H 6.63; N 10.23

Found : C 61 01:H 6 EE:N 10 18

N M R スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.71-1.83(m, 2H), 1.97-2.11(m, 2H), 2.96-3.31(m, 4H), 3.39-3.71(m, 8H), 3.81(s, 3H), 3.93(s, 3H), 5.07(s, 2H), 6.07-6.09(m, 1H), 6.69(s, 1H), 6.84-7.07(m, 8H), 7.31(t, J=8.2Hz, 1H), 12.48-12.52(m, s, 1H).

【0181】塞施例70

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ
-2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラ
ジン-1-イル) プチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物
番号: 1591)

— 1 —

Found : C 58.84:H 6.12:N 7.56

Span : 1.65-1.83m

NMRスペクトル(δ , ppm): 0.0 ppm - 1.65-1.82(m, 2H), 1.86-2.15(m, 2H), 2.84-3.15(m, 4H), 3.34-3.71(m, 8H), 3.81(s, 3H), 5.04(s, 2H), 6.83-6.98(m, 6H), 7.01-7.09(m, 1H), 7.20-7.35(m, 1H), 7.46(d, J =4.9Hz, 1H), 7.82(d, J =1.3, 4Hz, 1H), 7.95(s, 1H).

【0.1.8.3】審施例7.1

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-
 (4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド
 1塩酸塩 (例示化合物番号: 1, 6, 1, 3)

(a) 5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)ニトロベンゼン2-ニトロ-4-メトキシフェノ-

* ボニルクロドリを、実施例1(g)と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチラミドを得た。これを塩酸塩することによりすることにより、純化合物をアモルファスとして得た。

* (a)、実施例67(b)、実施例67(c)、実施例

0 67 (d)、次いで実施例 67 (e) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。
 (b) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸
 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 摻酸酯

実施例69 (a) で得られた4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジ

ン-1-イル) ピチルアミン及び1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-

「—イル」フタルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

$\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}_3$: C, 61.14; H, 6.63; N, 10.23.

★実施例6.9 (a) で得られた4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボン酸4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物をアセチルファブリート得た。

ル及び 1-クロロメチル-3-メトキシンゼンを、実施例 1 (a) と同様に反応させ、後処理することによ

り、目的化合物を得た。
 (b) 5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニルアミン酸化白金 5.00 m l を、実施例 7 に従って操作した。
 (a) 得られた 5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)ニトロベンゼン 8 g (0.027 m o l) のメタノール (3.00 m l) 溶液に加え、水素気流下、室温で 1 時間反応させた。触媒をろ別し、得られた溶液の濁液を電圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニルアミン 2.5 g

9 g (40%)を得た。

(c) 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン

実施例71 (b) で得られた5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニルアミンを、実施例1

(c)、実施例67 (d)、実施例1 (e)、次いで、実施例1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(d) 1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 10
4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

元素分析：Anal. Calcd for $C_{18}H_{20}N_2OCl$: C, 64.13; H, 7.24; N, 10.32.

Found : C, 64.02; H, 7.15; N, 10.33.

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.72-1.81(m, 2H), 1.98-2.09(m, 2H), 2.80-3.08(m, 4H), 3.40-3.55(m, 8H), 3.78(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.95(s, 3H), 5.03(s, 2H), 6.10-6.12(m, 1H), 6.54(s, 1H), 6.55-6.57(m, 1H), 6.72(s, 1H), 6.87-6.90(m, 6H), 7.29-7.36(m, 1H)。

【0183】実施例72

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号: 1619) ※

元素分析：Anal. Calcd for $C_{18}H_{20}N_2O_2Cl$: C, 61.58; H, 6.64; N, 7.69.

Found : C, 61.45; H, 6.58; N, 7.52.

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.80-1.99(m, 2H), 2.04-2.15(m, 2H), 2.88-3.12(m, 4H), 3.46-3.67(m, 8H), 3.78(s, 3H), 3.83(s, 3H), 5.03(s, 2H), 6.56(d, J=4.7Hz, J=1.8Hz, 2H), 6.87-6.89(m, 2H), 6.90-6.98(m, 2H), 7.08(t, J=3.9Hz, 1H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.45(d, J=4.8Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.94(d, 2.7Hz, 1H), 11.98-12.09(br s, 1H)。

【0184】実施例73

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-★

元素分析：Anal. Calcd for $C_{10}H_{12}N_2OCl$: C, 65.55; H, 7.27; N, 10.92.

Found : C, 65.32; H, 7.21; N, 10.89.

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 1.72(q, J=6.6Hz, 2H), 2.01(q, J=7.4Hz, 2H), 3.03-3.22(m, 4H), 3.41-3.79(m, 8H), 3.81(s, 3H), 3.92(s, 3H), 5.11(s, 2H), 6.05-6.08(m, 1H), 6.68-6.69(m, 1H), 6.85-7.10(m, 9H), 7.27-7.35(m, 1H), 12.20-12.39(br s, 1H)。

【0185】実施例74

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 554)

(a) 1-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン

実施例23 (a) で得られた1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン及び1-

*ジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

実施例71 (c) で得られた4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及び1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

元素分析：Anal. Calcd for $C_{18}H_{20}N_2OCl$: C, 64.13; H, 7.24; N, 10.32.

Found : C, 64.02; H, 7.15; N, 10.33.

実施例71 (c) で得られた4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

★ (4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号: 484)

実施例63で得られた1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)ブチルアミドを、実施例67 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物をアモルファスとして得た。

クロロメチル-4-メトキシベンゼンを、実施例1

(a)、次いで実施例67 (d) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 2-(4-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン

実施例74 (a) で得られた1-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン及び2-(2-ブロモエチル)イソインドール-1, 3-ジオゾンを、実施例1 (e)、次いで実施例1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド

チオフェン-2-カルボン酸 1.25mg (0.97mm

o₁) のテトラヒドロフラン (2 m₁) 溶液に、カルボニルジミダゾール 1.43 mg (0.88 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。このものを実施例 7.4 (b) で得られた 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン 2.70 mg (0.79 mmol) のテトラヒドロフラン (2 m₁) 溶液に加え、室温で 2 分間反応させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、目的化合物 0.27 g (7.6%)を得た。

(d) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩

実施例 7.4 (c) で得られたチオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを、実施例 6.7 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル (²⁷⁰MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.15-3.30 (m, 4H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.75-3.81 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.90-3.97 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.99 (t, J=2.2 Hz, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.80 (br s, 1H), 12.25 (br s, 2H)。

【0186】実施例 7.5

チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 558)

実施例 7.4 (b) で得られた 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例 7.4 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル (²⁷⁰MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.35-3.45 (m, 2H), 3.50-3.78 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.85-3.90 (m, 2H), 4.05-4.30 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.85-7.08 (m, 4H), 7.15-7.35 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.6 Hz, J=2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J=3.5 Hz, 1H)。

【0187】実施例 7.6

1H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号:

544)

実施例 7.4 (b) で得られた 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及び 1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例 7.4 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル (²⁷⁰MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.35-3.45 (m, 2H), 3.46-3.76 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.84-3.90 (m, 2H), 4.10-4.35 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.20-6.25 (m, 1H), 6.85-7.10 (m, 7H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.35-7.60 (m, 2H), 8.02 (br s, 2H)。

実施例 7.7

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 546)

実施例 7.4 (b) で得られた 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン及び 1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例 7.4 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 118-125 °C ;

NMR スペクトル (²⁷⁰MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.40-3.50 (m, 2H), 3.60-3.77 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.81-3.91 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.80-4.95 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.09-6.12 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.00 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.12 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1H)。

【0188】実施例 7.8

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩 (例示化合物番号: 483)

(a) 3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロピルアミン 実施例 5.5 (a) で得られた 1-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン及び 2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1, 3-オジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸

3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミド2塩酸塩実施例7.8(a)で得られた3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミン及び1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例7.4(c)と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.15-2.30(m, 2H), 3.25-3.30(m, 2H), 3.55-3.65(m, 6H), 3.82(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.15-4.25(m, 2H), 4.85-5.00(m, 2H), 5.42(s, 2H), 6.04-6.07(m, 1H), 6.70(s, 1H), 6.86(dd, $J=8.1\text{Hz}, J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.90-7.15(m, 5H), 7.25-7.35(m, 2H), 7.55(br s, 1H), 7.98(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 13.05(br s, 2H)。

【0189】実施例7.9

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミド 2塩酸塩
(例示化合物番号: 1 6 2 3)

(a) 3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミン実施例7.4(a)で得られた1-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン及び2-(3-ブロモプロビル)イソインドール-1, 3-ジオノンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミド2塩酸塩実施例7.9(a)で得られた3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミン及び1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例7.4(c)と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 122-129°C;

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.10-2.30(m, 2H), 3.20-3.40(m, 2H), 3.45-3.71(m, 6H), 3.80(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.25-4.40(m, 2H), 4.95-5.10(m, 2H), 5.41(s, 2H), 6.04-6.07(m, 1H), 6.71(s, 1H), 6.85-7.02(m, 4H), 7.12(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.34(t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.07(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 13.10(brs, 2H)。

10

【0190】実施例8.0

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミド2塩酸塩
(例示化合物番号: 1 6 3 5)

(a) 1-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン

実施例2.3(a)で得られた1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン及び4-クロロメチル-1, 2-ジメトキシベンゼンを、実施例1(a)、次いで実施例6.7(d)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 3-(4-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミン

実施例8.0(a)で得られた1-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン及び2-(3-ブロモプロビル)イソインドール-1, 3-ジオノンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸3-(4-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミド2塩酸塩

実施例8.0(b)で得られた3-(4-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミン及び1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例7.4(c)と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸3-(4-(2-(3, 4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMRスペクトル($270\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ ppm : 2.10-2.20(m, 2H), 3.10-3.30(m, 4H), 3.45-3.65(m, 6H), 3.75-3.85(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.93(s, 3H), 5.11(s, 2H), 6.06-6.08(m, 1H), 6.70(s, 1H), 6.80-7.25(m, 8H), 7.61(br s, 1H), 12.30(brs, 2H)。

【0191】実施例8.1

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プロビルアミド 2塩酸塩
(例示化合物番号: 1 5 7 5)

(a) 1-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ビペラジン

実施例2.3(a)で得られた1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン及び1-クロロメチル-2-メトキシベンゼンを、実施例1(a)、次いで、実施例6.7(d)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

50

(b) 3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン

実施例81 (a) で得られた1-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例1 (e)、次いで、実施例1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) 1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸
3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 2塩酸塩
実施例81 (b) で得られた3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン及び1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例74 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸、実施例74 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸を得た。これを塩酸塩することにより目的化合物を結晶として得た。

融点：125-131°C；

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.15-2.30(m, 2H), 3.25-3.30(m, 2H), 3.50-3.70(m, 6H), 3.90(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.25-4.35(m, 2H), 4.96(t, J=1.8Hz, 2H), 5.49(s, 2H), 6.03-6.06(m, 1H), 6.70(s, 1H), 6.90-7.02(m, 3H), 7.15(d, J=8.5Hz, 1H), 7.31(t, J=7.5Hz, 2H), 7.56(dd, J=7.5Hz, J=1.5Hz, 1H), 8.02(d, J=7.0Hz, 1H), 1*

元素分析：Anal. Calcd for C₁₈H₂₁N₃O₂Cl : C, 64.98; H, 7.07; N, 11.23.

Found : C, 64.69; H, 7.00; N, 11.11.

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.65-1.81(m, 2H), 1.95-2.09(m, 2H), 2.97-3.06(m, 4H), 3.40-3.59(m, 8H), 3.83(s, 3H), 5.01(s, 2H), 6.22(dd, J=6.0Hz, J=2.6Hz, 1H), 6.87-7.00(m, 7H), 7.03-7.10(m, 1H), 7.32(d, J=8.6Hz, 2H), 7.47-7.52(m, 1H), 9.86-9.92(m, 1H)。

[0193] 実施例83

1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 2塩酸塩(例示化合物番号: 547)

実施例82 (a) で得られた4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン及び1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例74 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.65-1.80(br)*

元素分析：Anal. Calcd for C₁₈H₂₁N₃O₂Cl : C, 62.84; H, 6.64; N, 8.14.

Found : C, 62.81; H, 6.51; N, 8.08.

* 3.08(br s, 2H)。

[0192] 実施例82

1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 1塩酸塩(例示化合物番号: 545)

(a) 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン
実施例74 (a) で得られた1-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン及び2-(4-ブロモプロピル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例1 (e)、次いで、実施例1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 1塩酸塩

実施例82 (a) で得られた4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン及び1H-ビロール-2-カルボン酸を、実施例74 (c) と同様に反応を行い、後処理することにより、1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物を結晶として得た。

融点：84-87°C；

元素分析：Anal. Calcd for C₁₈H₂₁N₃O₂Cl : C, 64.98; H, 7.07; N, 11.23.
Found : C, 64.69; H, 7.00; N, 11.11.

※ 3.2H, 1.88-2.09(brs, 2H), 2.97-3.23(br s, 4H), 3.3s, 2H), 5-3.63(m, 6H), 3.64-3.87(br s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.92(s, 3H), 5.08(s, 2H), 6.06-6.09(m, 1H), 6.68-6.70(m, 1H), 6.85-7.04(m, 6H), 7.10(t, J=7.7Hz, 2H), 7.33(d, 6, 0Hz, 2H)。

[0194] 実施例84

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 1塩酸塩(例示化合物番号: 555)

実施例82 (a) で得られた4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン及びチオフェン-2-カルボン酸を、実施例74 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩することにより目的化合物を結晶として得た。

融点：190-191°C；

N M R スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.68-1.86 (m, 2H), 1.97-2.10 (n, 2H), 2.99-3.05 (n, 4H), 3.30-3.56 (m, 8H), 3.83 (s, 3H), 5.02(s, 2H), 6.87-6.99 (m, 5H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.32 (d, J=6.6Hz, 2H), 7.55 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.74-7.80 (n, 1H), 7.91-7.93 (n, 1H).

[0195] 実施例8.5

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-
 (4-(2-(2-メトキシンジロキシ)フェニル)
 ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩(例示
 化合物番号: 439)

(a) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸
4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド

実施例 5 0で得られた1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを、実施例6(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 2-メトキシベンジルプロミド

氷冷攪拌下、2-メトキシンジルアルコール0.67 g (4.9 mmol) のアセトニトリル(40 mL) 溶液に、トリフェニルオフスフィン2.55 g (9.8 mmol)、コジンJ. 8 mL (6.3 mmol)、四氧化炭素2.09 g (6.3 mmol) を加え、窒素気流下、20分間反応させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、2-メトキシンジルプロミド0.59 g (61 %) を得た。

(c) 1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸
 4-(4-(2-(2-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プチルアミド 2 塩酸塩
 実施例 8 5 (a) で得られた 1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イル)プチルアミド及び実施例 8 5 (b) で得られた 2-メトキシンジロキシブロモド、を、
 実施例 1 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(2-メトキシンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル)プチルアミドを得た。これを
 を塩酸塩することにより目的化合物をアモルファスとして得た。

N M R スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.62-1.89(br s, 2H), 1.91-2.18(brs, 2H), 2.92-3.17(br s, 2H), 3.17-3.38(br s, 2H), 3.38-3.72(m, 6H), 3.72-3.92(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.94(s, 3H), 5.20(s, 2H), 6.09(m, 1H), 6.22-6.26(m, 1H), 7.05-7.56(m, 1H).

5.5-5.83, 6.16-6.25

【U196】実施例86
1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-
(4-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 1 6 3 6)

実施例 85 (a) で得られた 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) プチルアミド及び 4-クロロメチル-1,2-ジメトキシベンゼンを、実施例 1

(a) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3, 4-ジメトキシンベンジロキシ)フェニル)ビペラジン-1-イル) ピルアミドを得た。これを塩化銀塩することにより目的化合物をアロマチックとして

得た。
NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.58-1.82(b, s, 2H), 1.82-2.18(br, s, 2H), 2.94-3.36(m, 4H), 3.37-3.69(m, 6H), 3.69-4.00(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.93(s, 3H), 5.09(s, 2H), 6.08-6.09(m, 1H), 6.68-6.69(m, 1H), 6.77-6.92(m, 5H), 6.94-7.05(m, 2H), 7.06-7.25(m, 2H).

【0197】試驗例 1

受容体結合試験

(a) 5-HT₂ 受容体結合試験

雄性ウイスター (Wistar) 系ラット (体重 200~250 g) を断頭した後、脳より前頭葉を取り出し、組織重量の 10 倍量の氷冷した 0.25 M シューカロース (sucrose) を加えホモジナイズ (ガラスホモジナイザー、1,200 rpm, 4 strokes) した。遠心 (1,086 × g, 10 分間、4°C) した後、上清と沈渣に分けた。沈渣は 0.25 M シューカロースを加え再度ホモジナイズおよび遠心 (1,086 × g, 10 分間、4°C) した。

間、4°C)を行ない、ここで得られた上清と先に得られた上清とを混ぜ、トリス(Tris)塩酸緩衝液(5 mMトリス、pH 7.7)を加えた。遠心(35,000×g、10分間、4°C)した後、沈降した膜をトリス塩酸緩衝液に懸濁させ、37°Cで10分間インキュベートした。遠心(35,000×g、10分間、4°C)を2回繰り返し洗浄した後、沈降した膜をレセプター標品とした。膜は、トリス塩酸緩衝液に懸濁(3~10 mg protein/ml)させ、実験まで-80°Cで凍結して保存した。選択的5-HT受容体アンタゴニストであ

[³H]-ケタンセリン (ketanserin, 0.4 nM) および種々の濃度 (10^{-10} ~ 10^{-7} M) の化合物をトリアス塩酸緩衝液に懸濁させたレセプター標品 (0.1 mg protein) に加え、37°Cで15分間インキュベートした (反応容量は 0.5 mlとした)。反応終了後、過濾法 [予め 0.1%ポリエチレニミン (polyethyleneimine) 处理した G/F フィルターを使用した] により膜を分離し、膜に結合した放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。2.0 μ M ケタンセリン存在下に於ける [³H]-ケタンセリンの膜への結合を非特異結合とし、特異結合は、[³H]-ケタンセリンの全結合量からの非特異結合の差として求めた。

た。

【0198】(b) 5-HT₂受容体結合試験

雄性ウィスター系ラット(体重200～250g)を断頭した後、脳より海馬を取り出し、組織重量の20倍量の氷冷したトリス塩酸緩衝液(50mMトリス、pH7.7)を加えホモジナイズ(ボリトロン、セット3、10秒間)した。ホモジネートを遠心(39,800×g、15分間、4℃)した後、沈降した膜をトリス塩酸緩衝液で懸濁し、37℃で10分間インキュベートした。遠心(39,800×g、15分間、4℃)を2回繰り返し洗浄した後、沈降した膜をレセプター標品とした。膜は、トリス緩衝液に懸濁(3～10mg protein/m1)させ、実験まで-80℃で凍結して保存した。選択的5-HT₂受容体アゴニストであるトリチウムでラベルした8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテラリン(以下[³H]-8-OH-DPAT)*

受容体結合試験

*と略す、最終濃度0.6nM)および種々の濃度(10⁻¹¹～10⁻⁷M)の化合物を、トリス塩酸緩衝液に懸濁させたレセプター標品(0.1mg protein)に加え、25℃で40分間インキュベートした(反応容量は0.5mlとした)。反応終了後、滤過法(予め0.1%ポリエチレニン処理したGF/Bフィルターを使用)により膜を分離し、膜に結合した放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。10μM 8-OH-DPAT存在下での[³H]-8-OH-DPATの膜への結合を非特異結合とし、特異結合は、[³H]-8-OH-DPATの全結合量からの非特異結合の差として求めた。

【0199】上記試験の結果、特に表2に記載の化合物群に、両受容体に対する高い親和性が見られた。

【0200】

【表2】

被換化合物	5-HT ₂ 受容体 IC ₅₀ (nM)	5-HT _{1A} 受容体 IC ₅₀ (nM)
実施例1	1.3	2.4
実施例2	8.3	0.9
実施例4	6.7	0.9
実施例9	1.8	3.4
実施例11	1.2	2.8
実施例12	1.7	5
実施例21	2	4.7
実施例22	3.5	1.2
実施例23	1.8	0.9
実施例25	1.4	0.7
実施例26	1.9	2.1
実施例27	1.5	0.9
実施例28	3.6	2.5
実施例29	1.0	4.4
実施例37	1.1	0.7
実施例46	7.4	3.9
実施例47	1.7	1.1
実施例49	3.5	1.4
実施例50	5.7	0.5
実施例51	4.6	3.4
実施例55	1.5	1.5
実施例56	1.1	1.7
実施例57	1.4	1.6
実施例58	1.4	0.4
実施例60	2.9	0.6
実施例61	3.4	0.7
実施例62	2.0	2.6
実施例63	1.5	0.5
実施例65	1.8	7.2

163

164

実施例6 7	0. 4	1 1
実施例7 0	1. 8	1 1
実施例7 3	1. 2	0. 3
実施例7 8	0. 4	2. 6
実施例7 9	1. 8	4. 5
実施例8 0	6. 9	5. 7
実施例8 2	5. 5	4. 9
実施例8 3	7. 7	0. 3
実施例8 4	9	0. 5
実施例8 5	4. 2	1. 4
実施例8 6	1 3	0. 4

【0201】試験例2

抗不安作用（精神的ストレス負荷時に於ける大脳皮質脳波の記録）

1群4～6匹のウイスター系雄性成熟ラット（体重2.5～3.90g、日本S L C）を用い、サイコファーマロジー、第71巻、第117頁（1980年）[Psychopharmacol., 71, 117(1980)]に記載のI w a t a らの方法を一部改変して実験を行なった。ペントバルビタール（pentobarbital）麻酔（50mg/kg、i. p.）下に動物を脛固定装置（SN-7、成茂）上に固定し、頸皮を開いて頭蓋骨を露出させ、感覺運動野に1対の銀球電極（直徑：0.5mm）を装着し、ネジ釘及びアース電極と共に歯科用セメントで固定した上、9ピンのソケットにハンダ付けし、歯科用セメントで固定した。感染を防ぐ目的でペニシリンG（penicillin G、10,000U）を筋注し、術後少なくとも1週間を経過して傷口が治癒した後に実験に使用した。実験に当たっては、床にグリッド（直徑：5mm、間隔：10mm）を設置した透明なアクリル製観察箱（200×300×500mm、刺激ケージ）の中に動物を入れ、4.5秒間*

抗不安作用（精神ストレスに対する鎮静作用）

被検化合物	抗不安作用 (mg/kg) (最小有効用量)	
実施例2 8	1 0	(IP)
実施例3 7	1 0	(PO)
実施例4 6	1 0	(IP)
実施例4 7	1 0	(PO)
実施例5 0	1 0	(PO)
実施例5 5	1 0	(PO)
実施例5 8	1 0	(PO)
実施例6 3	1 0	(PO)

【0203】試験例3

1-(2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノプロパン（以下、D O Iと略す）誘発head twist (D O I拮抗作用)

* 放置した後に1.5秒間電撃（持続0.3ミリ秒、100Vの矩形波パルスを10Hzの頻度）を与える。電撃を断つと同時に動物を飼育ケージに戻した。この操作を1分毎に約15回繰り返した後に刺激ケージに電撃を与えることなく動物を入れ（精神的ストレス負荷）、1.0秒間の脳波を記録し、周波数解析してそのパワーをA T A C 450（日本光電）を用いて解析した。別に飼育ケージの中でも同じ時間（1.0秒間）の脳波を記録解析し、ストレス負荷時に於けるα波（7.5Hz～13Hz）帯域成分が安静時飼育ケージ内の130%以上の動物のみを選択して薬剤効果を調べる実験に用いた。尚、被験薬物または溶媒投与後1.5、3.0、4.5及び6.0分後に動物をストレス負荷ケージ内に入れ、上記の時間の脳波を記録、周波数解析した。統計解析はエクセルの対のt検定（Students paired t-test, MS excel v.5）を行ない、P<0.05の時、有意差ありと判定した。結果を表3に示す。

【0202】

[表3]

d d y 雄性マウス（3週齢で入荷、日本S L C）を入荷後1週間経過してから、1群5～7匹を使用した。D O I塩酸塩（R B I）は生理食塩水に溶解させたものを用いた。時に実験前日の夕刻より絶食を課した。被験化合物

の用量は通常公比3により3用量を設定した。被験化合物を経口投与して一定時間後、D O I 塩酸塩(2.5m g／kg)を腹腔内に投与し、その後から10分間のhead switch数を測定した。投与容量はいずれも10ml/kgとした。溶媒投与群の平均head switch数の半分にhead switch数を抑*

D O I 抑抗作用

被験化合物	E D ₅₀ (mg/kg)
実施例2 8	6.4
実施例3 7	3.4
実施例4 6	7.6
実施例4 7	4.7
実施例5 0	2.9
実施例5 1	7.5
実施例5 5	0.6
実施例5 8	5.0
実施例6 3	6.5

【0205】試験例4

薬剤により誘発された徘徊に対する抑制

d d Y 系雌性成熟マウス(体重2.6～3.2g、日本S L C)を1群5～6匹使用した。

(a) スコボラミン(Scopolamine)投与後の運動量：被験化合物を経口投与し、その後に動物を1匹ずつ運動量測定装置(SCANET MV-10 TW；東洋産業)のケージに入れ、15分後に塩酸スコボラミン(0.3mg/kg、s. c.)を投与した。スコボラミン投与5分後から30分後まで25分間運動量を測定し、5分間毎に集計した。被験化合物の有効判定は以下のとおり行なった。薬物×時間経過の2要因分散分析を行い、算出した薬物効果とくり返し効果の平方和を用いてダネット(Dunnett)の表に従い、5%有意水準の臨界値を求めた。各時間毎の被験化合物の平均値と対照群の平均値の差が臨界値を超えたものを有意点とし、その有※

薬剤により誘発された徘徊に対する抑制効果

被験化合物	スコボラミン誘発徘徊抑制の最小有効用量 (mg/kg, P.O.)	ケタミン誘発徘徊抑制の最小有効用量 (mg/kg, P.O.)
実施例2 8	3	3
実施例3 7	3	1.0
実施例4 6	1.0	3
実施例4 7	1.0	1
実施例5 0	3	3
実施例5 1	1.0	1.0
実施例5 5	1.0	1.0
実施例5 8	1.0	1.0

* 制する用量(E D₅₀)を医薬統計学—医薬品開発の統計学、第91頁、(1988年)に記載のフィラー(Filler)の定理による方法により求めた。結果を表4に示す。

【0204】

【表4】

※意点が10分以上続する検体について有効と判定した。またスコボラミン投与5分後から15分までの総運動量を測定し、対照群の総運動量に対する百分率を抑制値とした。

(b) ケタミン(Ketamine)投与後の運動量：被験化合物を経口投与15分後に塩酸ケタミン(4.0mg/kg, i. p.)を投与した。ケタミン投与5分後から40分後まで35分間運動量を測定し5分間毎に集計した。有効判定はスコボラミンの場合と同様に行なった。結果を表5に示す。

30 抑制率はケタミン投与10分後から30分までの総運動量を測定し、対照群の総運動量に対する百分率で示した。その他はスコボラミンの場合と同様に実験を行なった。

【0206】

【表5】

【0207】製剤例1

ハードカプセル剤

5.0mgの粉末状の実施例50の化合物、128.7mgのラクトース、7.0mgのセルロース及び1.3mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、6.0メッシュのふるいを通して、この粉末を2.50mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

製剤例2

錠剤

5.0mgの粉末状の実施例50の化合物、124mgのラク*

* ラクトース、2.5mgのセルロース及び1mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、打鍛機により打鍛して、1錠2.0mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

【0208】

【発明の効果】本発明のビペラジン誘導体(1)は、優れた5-HT受容体拮抗作用及び5-HT_{1A}受容体作動作用を有し、且つ毒性も弱いので、医薬【特に精神神経症状の治療剤又は予防剤】として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 07 D 207/34		C 07 D 207/34
213/74		213/74
241/04		241/04
261/08		261/08
295/12		295/12
333/38		333/38
401/12	2 0 7	401/12 2 0 7
	2 1 1	2 1 1
405/12	2 0 7	405/12 2 0 7
	2 1 1	2 1 1
	2 1 3	2 1 3
409/12	2 1 3	409/12 2 1 3
409/14	2 0 7	409/14 2 0 7
	2 1 3	2 1 3
413/12	2 1 3	413/12 2 1 3
413/14	2 1 3	413/14 2 1 3

(72)発明者 岩田 宜芳

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株
式会社内